

Aus der Abteilung für Neuroradiologie
der Universitätskliniken der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**COMPUTERTOMOGRAPHISCHE ANALYSEN
VON HIRNTUMOREN
VOR UND NACH STEROIDTHERAPIE**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
WIBKE MÜLLER
aus Skopje/Jugoslawien

Mainz 1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Neuroradiologie
der Universitätskliniken der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**COMPUTERTOMOGRAPHISCHE ANALYSEN
VON HIRNTUMOREN
VOR UND NACH STEROIDTHERAPIE**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
WIBKE MÜLLER
aus Skopje/Jugoslawien

Mainz 1982



Dekan : Professor Dr.med. K.-H. Bäßler

1. Gutachter : Privat-Dozent Dr.med. K. Kretzschmar

2. Gutachter : Professor Dr.med. S. Wende

Tag der mündlichen Prüfung : **21.09.1982**

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	3
2.1. Computertomographie	3
2.1.1. Grundlagen	3
2.1.1.1. historisch	3
2.1.1.2. physikalisch	4
2.1.1.3. Strahlenbelastung	5
2.1.2. klinische Bedeutung	6
2.1.3. Apparatebeschreibung	7
2.2. Patientengut	7
2.2.1. Verteilung nach Geschlecht und Alter	8
2.2.2. Tumorhistologie	8
2.2.3. Auswahlkriterien für die untersuchten Schichten	9
2.2.4. CT-Untersuchungen	10
2.2.4.1. Dichtebestimmungen	10
2.2.4.2. Flächenmessungen	13
3. Ergebnisse	14
3.1. Kriterien der Datenauswertung	14

	Seite
3.2. Auswertung der CT-Untersuchungen	16
3.2.1. allgemeine Analysen der Dichtebestimmungen (zeitlich nicht klassifiziert)	16
3.2.1.1. Dichteverhalten des normalen Hirnparenchyms	18
3.2.2. Analysen der zeitnormierten Dichtebestimmungen	18
3.2.2.1. Dichteverhalten des normalen Hirnparenchyms	21
3.3. Analyse der Flächenbestimmungen	22
3.3.1. Geschwulstgröße in den kontinuierlichen CT-Kontrollen	22
3.3.2. zeitnormierte Veränderungen der Geschwulstgröße	23
3.3.3. zeitnormierte Veränderungen des perifokalen Hirnoedems	24
3.4. Auswertung in Abhängigkeit von der Histologie	24
3.4.1. Glioblastome	24
3.4.1.1. Histologie	25
3.4.1.2. Erscheinungsbild im CT	25
3.4.1.3. eigene Ergebnisse	27
3.4.1.3.1. Dichtebestimmungen	27

	Seite
3.4.1.3.2. Flächenbe-	
stimmungen	29
3.4.2. Astrocytome	31
3.4.2.1. Histologie	31
3.4.2.2. Erscheinungsbild im CT	32
3.4.2.3. eigene Ergebnisse	32
3.4.2.3.1. Dichtebe-	
stimmungen	33
3.4.2.3.2. Flächenmes-	34
sungen	
3.4.3. Meningeome	35
3.4.3.1. Histologie	35
3.4.3.2. Erscheinungsbild im CT	37
3.4.3.3. eigene Ergebnisse	38
3.4.3.3.1. Dichtebe-	
stimmungen	38
3.4.3.3.2. Flächenbe-	
stimmungen	40
3.4.4. Metastasen	41
3.4.4.1. Erscheinungsbild im CT	41
3.4.4.2. eigene Ergebnisse	41
3.4.4.2.1. Dichtebe-	
stimmungen	42
3.4.4.2.2. Flächenbe-	
stimmungen	44

	Seite
4. Diskussion	46
4.1. Blut-Hirn-Schranke (BHS)	46
4.1.1. Definition	46
4.1.2. anatomischer Aufbau der BHS	47
4.1.3. BHS-Störung, anatomische Ver- änderungen	47
4.2. Kontrastmittelkinetik	48
4.2.1. normale KM-Kinetik	48
4.2.2. KM-Kinetik bei gestörter BHS	49
4.2.3. Darstellung im CT	50
4.3. Steroide	52
4.3.1. allgemeine Grundlagen, klinische Anwendung	52
4.3.2. Effekt an den verschiedenen Hirn- strukturen	54
4.4. eigene Ergebnisse	56
4.4.1. Dichtebestimmungen	56
4.4.1.1. allgemein	56
4.4.1.2. Abhängigkeit von der Histologie	65
4.4.1.3. Zusammenfassung der Dichtebestimmungen	70
4.4.2. Flächenbestimmungen	72
4.4.2.1. allgemein	72
4.4.2.2. eigene Ergebnisse	72

	Seite
4.4.2.3. Abhängigkeit von der Histologie	73
4.4.2.4. Zusammenfassung der Flächenbestimmungen	74
4.5. Hirnoedem	76
4.5.1. Definition und Einteilung	76
4.5.2. pathologisch-anatomische Befunde	77
4.5.3. pathophysiologische Befunde	79
4.5.4. pathochemische Befunde	80
4.5.5. Veränderungen der r-CBF	83
4.5.6. Erscheinungsbild im CT	84
4.5.7. eigene Ergebnisse	85
4.5.7.1. allgemein	85
4.5.7.2. Abhängigkeit von der Histologie	86
4.5.7.3. Zusammenfassung der Hirnoedemmessungen	87
4.6. Parenchymmessungen	89
5. abschließende Zusammenfassung	90
6. Anhang	
6.1. Tabellen	95
6.2. Literaturverzeichnis	101
6.3. Lebenslauf	114

1. Einleitung

Die konventionelle Röntgenaufnahme entspricht dem Schattenbild eines dreidimensionalen Objektes (THURN, BÜCHELER, 1974). Die unterschiedlichen Schattenintensitäten entsprechen der Absorption der verschiedenen durchstrahlten Anteile des Objektes. Dabei handelt es sich jedoch um eine Summation (beziehungsweise Subtraktion) verschiedener Objektstrukturen, so daß die Röntgenbildanteile kein objektives Maß für die Absorptionseigenschaften der entsprechenden Objektstrukturen sind. Das Computertomogramm-(CT)-Bild dagegen stellt in jeder Schicht die Objektdetails Überlagerungsfrei und getreu ihrer Absorptionseigenschaften dar (LANGE, 1976 a).

Es lassen sich dadurch sowohl die normalen Hirnstrukturen (REESE, 1977) als auch ihre pathologischen Veränderungen mit deutlicher anatomischer Detaillierbarkeit in Bezug auf Tumorart, -lage und Umgebungsreaktionen nachweisen.

(BAKER, jr., 1974; NEW, 1974; PAXTON, 1974; KAZNER, 1975; AULICH, 1976; GRUMME, 1976; THOMSEN, 1976; ALDERSON, 1977; MESSINA, 1977; WENDE, 1977)

Diese diagnostische Aussagekraft der Computertomo-

graphie, die Hirnstrukturen auf einer makroskopischen Ebene abzubilden und damit Aussagen über die Tumorlokalisation, Wachstumsart und regressive Veränderungen sowie das perifokale Hirnoedem in seiner Ausdehnung oder Intensität machen zu können, bildet die Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Auf der Basis computertomographischer Dichte- und Umfangsmessungen werden folgende Fragen geprüft:

- 1.) Läßt sich unter Dexamethason-Therapie eine Änderung der Absorptionseigenschaften der Hirngeschwülste feststellen ?
- 2.) Ist allein durch Steroide das Größenwachstum der Tumoren zu beeinflussen ?
- 3.) Welche Veränderungen des Hirnoedems sind unter Steroidtherapie zu beobachten ?
- 4.) Läßt sich ein Einfluß der Steroide auf das normale Hirnparenchym nachweisen ?

2. Material und Methode

2.1. Computertomographie

2.1.1.1. historische Grundlagen

Der amerikanische Neurologe OLDENDORF (1961) beschrieb eine Versuchsanordnung, die statt eines Röntgenfilms einen Szintillationszähler verwendete. Mit Hilfe dieses "Detektors" ließen sich Diskontinuitäten nach Durchstrahlen eines komplexen Gebildes feststellen. Infolge ungenügender Entwicklung in der Computertechnik fehlten für eine klinische Anwendung dieser Ergebnisse jedoch die technischen Voraussetzungen.

CORMACK (1963) stellte ein System für die Bildrekonstruktion vor, welches mit Hilfe der Fourier-Transformatik (siehe auch LANGE, 1976) als Algorithmus aufgestellt worden war.

Der englische Physiker HOUNSFIELD fixierte (1968) in einer Patentschrift (Lit.Nr. 46) das Prinzip der Computertomographie. (1973) wurde im British Journal of Radiology die Weiterentwicklung der Computertomographie (HOUNSFIELD, 1973) und ihre klinischen Anwendungsmöglichkeiten (AMBROSE, 1973) veröffentlicht.

2.1.1.2. physikalische Grundlagen

Das zu untersuchende Objekt liegt zwischen einer Strahlenquelle und einem Szintillationsdetektor, der der Quelle direkt gegenüber fixiert ist. Der mittels Kollimator eng eingeblendete Röntgenstrahl durchdringt das Objekt linear. Die Intensitätsschwächung dieses Röntgenstrahls nach Durchtritt des Objektes wird vom gegenüberliegenden Szintillationsdetektor gemessen und gespeichert. Der Meßvorgang wird nach Drehung des gesamten Systems um das Objekt bis zu 180° jeweils um ein Grad wiederholt (HOUNSFIELD, 1973). Bei jedem Meßvorgang werden vom Detektor 240 Meßdaten aufgenommen und im angeschlossenen Computer digital gespeichert. Am Ende eines jeden Meßvorganges liegen 43.200 Daten vor, die der Computer auswerten muß (LANGE, 1976 a).

Mit Hilfe des Computers wird aus der Summe aller Meßdaten die Absorption

$$(\text{Absorption} = \log \frac{\text{Intensität Rö-Quelle}}{\text{Intensität Detektor}})$$

(HOUNSFIELD, 1973) und damit die Dichteverteilung der entsprechenden Objektschicht errechnet.

Die Auswertung hat das Ziel, ein Bild mit 160×160 Bildelementen (= Matrix) zu erstellen.

Die Größe eines Bildelements, als Pixel (= picture element) bezeichnet, entspricht einem Objektelement von der Volumengröße $1,5 \times 1,5 \times 13$ mm. Dieses wird als Voxel (= volume element) bezeichnet.

Jedes Matricelement des entsprechenden Bildes kann dezimale Werte von -500 bis +500 annehmen. Der Wert -500 entspricht der Absorption von Luft, der von +500 der von Knochen, Wasser hat den Wert ± 0 (HOUNSFIELD, 1973). Alle Werte sind dem Absorptionskoeffizienten der entsprechenden Objektelemente proportional. Die so aufgebauten Zahlenbilder können über einen Zeilendrucker ausgedruckt werden. Dabei sind die jeweiligen Absorptionskoeffizienten in ihrem Zahlenwert aufgeführt (AMBROSE, 1973).

Die andere Darstellungsmöglichkeit ist die Umsetzung der Zahlenbilder in Grauabstufungen. Die Bildwiedergabe erfolgt am Kathodenstrahloszilloskop. Diese Darstellung der jeweiligen Schicht kann nun zur Dokumentation mit Polaroidbildern aufgenommen werden.

2.1.1.3. Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung für die Patienten beträgt pro

Untersuchung (in der Regel 6 Schichten) nach LINKE (1976) und PERRY (1973) 0,5 - 3 mGy Oberflächendosis, nach HOUNSFIELD (1973) 1,9 mGy. Auch neuere Untersuchungen an CT-Geräten mit vergleichsweise kurzer Untersuchungsdauer geben eine Strahlenexposition von 1,3 - 3,5 mGy pro Untersuchung an (STIEVE, 1981).

2.1.2. klinische Bedeutung

AMBROSE stellte (1973) die Computertomographie zusammen mit HOUNSFIELD als von den herkömmlichen Röntgenuntersuchungsmethoden fundamental unterschiedliche Methode vor. Er äußerte bereits nach diesen ersten Untersuchungen die Hoffnung, daß mit dieser Methode neue und umfangreichere Informationen in Hinblick auf Lokalisation, Struktur und Gewebsveränderungen cerebraler Läsionen möglich seien. Auch äußerte er die Erwartung, daß die Computertomographie mit ihrer diagnostischen Aussagekraft zum Ersatz invasiver Untersuchungsverfahren führen könnte.

Nachfolgende Übersichtsarbeiten (BAKER et al, 1974; NEW, 1974; PAXTON, 1974; KAZNER, 1975; AULICH et al, 1976; DOLINSKAS, 1977; ELKE, 1977; MESSINA, 1977; REESE, 1977; WENDE, 1977; EMDE, 1979; H. KRETZSCHMAR, 1979) bestätigten diese Einschätzung.

2.1.3. Apparatebeschreibung

In der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätskliniken der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz wurde seit Juli 1975 die axiale Computertomographie mit einem Gerät der Firma EMI, "Mark I" (Matrix 160 x 160) und seit September 1977 mit einem EMI-Scanner "CT 1010" (Matrix 160 x 160) durchgeführt. Es handelt sich um Translations-Rotationsscanner. Dabei umkreist die Röntgenröhre des "Mark I" den Kopf des Patienten in 1° -Drehungen, die des "CT 1010" in 3° -Bewegungen. Die Art der Rekonstruktion und Bildwiedergabe ist bei beiden Geräten identisch.

2.2. Patientengut

Bei der vorgelegten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie. Das Patientengut stammt aus der klinischen Routine. Ausgesucht wurden die CT-Untersuchungen von 37 Patienten mit Raumforderungen im Bereich der Großhirnhemisphären. Sie waren im Zeitraum von Juli 1975 bis Dezember 1979 in der Abteilung für Neuroradiologie untersucht worden. Bei allen Patienten war vor Beginn einer kurativen Therapie (OP oder Radiatio) eine Steroidbehandlung durchgeführt worden.

Sie wurde in der Regel in einer Langzeitdosierung von 4 x 4 mg Dexamethason durchgeführt. Die Auswertung der Patientendaten stützte sich neben dem computertomographischen Ausgangsbefund auf mindestens eine Kontrolluntersuchung unter Steroidgabe.

2.2.1. Verteilung nach Geschlecht und Alter

Von den 37 Patienten waren 24 männlichen- und 13 weiblichen Geschlechts. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der Älteste 76 Jahre alt.

2.2.2. Tumorphistologie

Die Einteilung der Tumorphistologie erfolgte entsprechend der neuen Klassifikation der WHO, (ZÜLCH, 1979).

Die Tumordiagnose war fast ausschließlich histologisch verifiziert. Bei 3 Patienten, bei denen keine Operation erfolgte, wurde die Diagnose nach dem klinischen Verlauf und mit Hilfe der neuroradiologischen Untersuchungsmethoden gestellt.

Ausgewertet wurden: n = 18 Glioblastome

n = 6 Astrocytome, davon

n = 2 anaplastische Astrocytome

n = 3 Meningeome

n = 8 Metastasen, davon

n = 1 unklassifizierter Tumor

n = 2 Oligodendrogliome

2.2.3. Auswahlkriterien für die untersuchten Schichten

Es wurden, anhand der zur Dokumentation vorhandenen Polaroidbilder, diejenigen Schichten ausgesucht, in denen

1.) das Oedem und

2.) der Tumor ihre größte Ausdehnung hatten.

Bei Patienten mit Läsionen in beiden Hemisphären wurden die Analysen an derjenigen Raumforderung mit der größten Ausdehnung des Hirnoedems vorgenommen. Es handelte sich hierbei fast ausschließlich um metastatische Prozesse, einmal um ein Schmetterlingsgliom.

(n = 6 Patienten, davon

n = 1 mit mindestens 3 Läsionen

n = 4 mit mindestens 2 Läsionen

n = 1 Schmetterlingsgliom)

Die Dichtemessungen erfolgten vor und nach Kontrastmittelgabe, in der Regel 1 ml/kg Körpergewicht eines 60%-igen Kontrastmittels (Telebrix^R).

2.2.4. CT-Untersuchungen

Die 1. CT-Untersuchung wurde in der Regel (siehe auch Seite 15) ohne vorherige Steroidgabe durchgeführt und konnte somit als Ausgangsuntersuchung gelten. In allen n = 37 Fällen wurde eine Kontroll-CT-Untersuchung sowie in n = 11 Fällen eine 3. CT-Untersuchung durchgeführt.

2.2.4.1. Dichtebestimmungen

Auf der Basis der Arbeiten und Messungen von ARIMITSU (1977), REESE (1977), MANCS (1978), EMDE (1979) wurden folgende Verfahren zur Analyse des Absorptionsverhaltens der Hirngeschwülste gewählt:

In der repräsentativen Nativschicht erfolgte entsprechend des pathomorphologischen Geschwulstwachstums eine Differenzierung in vermehrt dichte sowie gering strahlenabsorbierende Tumorbezirke. Die hyperdensen Areale beinhalteten solide Blastomanteile und ergaben die

höchsten Meßwerte (maximale Dichte). Dagegen wiesen nekrotische Zerfallshöhlen, cystische und fettig degenerative Strukturen eine verminderte Absorptionsfähigkeit auf (minimale Dichte).

Anschließend wurde die Dichteverteilung mit einem speziellen Computerprogramm gemessen. Dazu bietet der Rechner auf dem Bildschirm einen Kreis oder ein Rechteck an, die sich beide nach Lage und Größe variabel gestalten lassen. Das zentrifugale, kugelförmige Tumorstadium konnte dabei in der Mehrzahl der Fälle auf der repräsentativen Schicht kreisförmig erfaßt werden.

Für die derartig markierte Fläche (ROI = region of interest) ermittelte der Computer die Anzahl der Bildpunkte und ihre Absorptionskoeffizienten. Es wurde das Histogramm der Tumorregion ausgedruckt, dessen Kurvenverlauf deskriptiv-statistisch ausgewertet wurde.

Neben der mittleren Dichte wurde jeweils der Mittelwert des 50%-Wertes ($\tilde{X}$), das ist der Wert, bis zu dem (beziehungsweise über dem) 50% aller Dichtewerte in der betreffenden ROI liegen, sowie der des X_{mode} , das ist der innerhalb einer Verteilung am häufigsten gemessene Wert, bestimmt. Außerdem wurde der Mittelwert der

10%- und der 90%-Werte der jeweiligen intraindividuellen Histogrammkurve ermittelt.

Nach Kontrastmittelgabe sowie auch bei den einzelnen CT-Kontrolluntersuchungen wurde eine identische ROI mit zugehörigem Histogramm und den entsprechenden Daten der Geschwulststruktur ermittelt. In $n = 2$ Fällen erfolgte die Dichtebestimmung anhand des numerischen Schichtausdrucks. Die Abgrenzung der Läsion beruhte dabei auf der von LILIEQUIST (1978) beschriebenen Methode. Dazu sind zwei Orientierungsmessungen notwendig, die jeweils die Dichte des Tumorzentrums sowie die des benachbarten Gewebes erfassen. Der Mittelwert aus beiden Ergebnissen bildet die Grenze des Blastoms. Auf diese Weise können selbst bei einem girlandenförmigen Geschwulstwachstum Dichte und Umfang bestimmt werden.

Zusätzlich erfolgten Dichtebestimmungen der weißen und grauen Hirnsubstanz in einem der Läsion kontralateral gelegenen, nicht durch die Raumforderung betroffenen Areal. In der Mehrzahl der Fälle bot sich dazu das Centrum semiovale sowie die Hirnrinde parietal an, in Einzelfällen der Frontallappen. (Diese Messungen erfolgten nur im Kontrast-CT, nicht in der Nativuntersuchung).

2.2.4.2. Flächenbestimmungen

Mit Hilfe eines Spurballs (tracer-ball) wurde eine, die Gesamtläsion sowie den Tumor selbst umfassende, unregelmäßig verlaufende ROI gelegt. Der Computer bestimmte dann die Anzahl der Bildpunkte innerhalb der umgrenzten Fläche. Diese errechnet sich entsprechend der Matrixgröße:

$$\text{Umfang (cm}^2\text{)} = \frac{\text{Anzahl der Bildelemente}}{4} \times 1,5 \times 1,5$$

(LANGE, 1976 a). Durch Subtraktion der Tumorfläche von der Gesamtfläche ließ sich die Oedemausdehnung ermitteln. Die Bestimmungen der Fläche wurden bei jeder Kontrolle neu, also ohne Bezug zur Voruntersuchung, durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Kriterien der Datenauswertung

Die vorliegenden Untersuchungen stammen aus einer retrospektiven Studie, die ausgewählten Fälle aus der klinischen Routine.

Die CT-Meßwerte wurden in der zeitlichen Reihenfolge der Untersuchungen dokumentiert. Hierbei ergab sich, daß nicht alle Ausgangsuntersuchungen ohne vorherige Dexamethasongabe durchgeführt worden waren. Die Dauer der Therapie zum Zeitpunkt der ersten CT-Untersuchung betrug im Mittel 2,5 Tage. Sowohl zum Zeitpunkt der zweiten als auch der dritten CT-Untersuchung war die Steroidtherapie durchschnittlich 8,3 Tage durchgeführt worden.

Diese Ergebnisse machten eine erneute Zuordnung der CT-Untersuchungen zur Dauer der Dexamethason-Therapie notwendig, um die Wirkung der Steroidbehandlung auf den Hirntumor und seine raumfordernde Wirkung erfassen zu können.

Es wurden 4 zeitlich determinierte Gruppen gebildet:

- | | | | | | | | |
|------|---------|------------|-------------------------------------|------------------|---|---|---|
| I. | Gruppe: | CT-Unters. | bis zum 4. Tag nach Beginn d. Ther. | | | | |
| II. | " | : | " | 5 - 9 Tage | " | " | " |
| III. | " | : | " | 10 - 20 Tage | " | " | " |
| IV. | " | : | " | mehr als 20 Tage | " | " | " |

Für jede Gruppe wurden die erhobenen Daten jeweils getrennt analysiert. Lagen innerhalb einer Zeitgruppierung mehrere computertomographische Verlaufsmessungen vor, so erfolgte die statistische Auswertung nur bei der letzten Untersuchung.

Die Auswertung der interindividuellen Daten erfolgte zusätzlich noch nach einer Aufteilung in Abhängigkeit von der Histologie. Hier wurde wegen der geringen Fallzahl von $n = 2$ auf die Auswertung der Oligodendrogliome verzichtet.

In Anbetracht der insgesamt relativ geringen Fallzahlen wurde auf die Durchführung statistischer Tests zum Gruppenvergleich und auf die Erhebung von Signifikanzen verzichtet.

3.2. Auswertung der CT-Untersuchungen

3.2.1. allgemeine Analysen der Dichtebestimmungen (zeitlich nicht klassifiziert)

Entsprechend der Auflistung in Tabelle 1 betrug die mittlere Dichte der soliden Geschwulststrukturen ohne Kontrastmittelgabe 38 HE. Dieser Wert erniedrigte sich im Verlauf auf 36 HE. Nach der Kontrastmittelinjektion reicherten die primär hyperdensen Tumoranteile deutlich an. Ihr Absorptionskoeffizient stieg auf 47 HE, blieb aber während der Kontrolluntersuchungen entgegen dem nativen Dichteverhalten auf diesem Niveau.

Das Strahlenabsorptionsvermögen der cystisch-nekrotischen Blastomanteile maß in den Nativscans 24 HE. Es lag damit nach der HOUNSFIELD-Skala der Absorptionskoeffizienten unterschiedlicher Gewebe zwischen den Werten des Liquors und denen des normalen Hirnparenchyms. Auch in diesen hypodensen Bezirken erfolgte in den Verlaufsbeobachtungen der Nativscans ein Dichteabfall um 2 HE. Nach Kontrastmittelgabe zeigte sich ein leichter Anstieg des Strahlenabsorptionsvermögens, der jedoch im Vergleich zu den hyperdensen Tumoranteilen nur maximal 6 HE betrug.

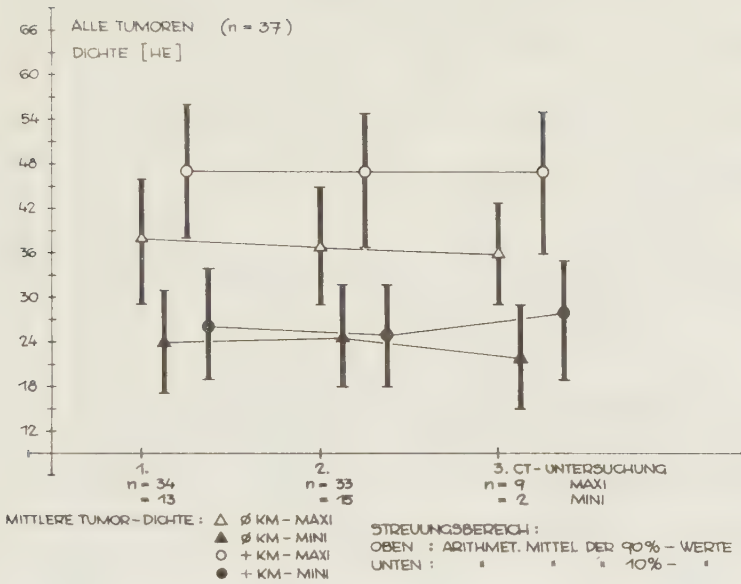


Abbildung 1

Sowohl für die Zonen maximaler als auch minimaler Dichte unterschieden sich die mittleren Absorptionswerte von den am häufigsten auftretenden Koeffizienten (X_{mode}) und dem 50%-Wert ($\tilde{x}$) nur um maximal 2 HE. Dieses Verteilungsmuster blieb bei den CT-Kontrollen konstant.

Es läßt sich damit aussagen, daß die Dichteverteilung maximaler und minimaler Blastomanteile in einer glockenförmigen Kurve erfolgte, dem Verlauf einer Binominalkurve entsprechend. Unter Steroidgabe trat keine Verschiebung zugunsten höherer oder niedrigerer Dichtewerte auf.

3.2.1.1. Dichteverhalten des normalen Hirnparenchyms (Tabelle 1)

Der Unterschied der mittleren Dichte bei Rinde und Mark betrug durchschnittlich 8 HE. Der Verlauf zeigte sowohl im Markbereich (34 HE) als auch in der Rinde (42 HE) eine Konstanz.

3.2.2. Analyse der zeitnormierten Dichtebestimmungen

Die zeitnormierte Differenzierung der Tumordichte unter Dexamethasontherapie führte zu folgenden Veränderungen (siehe Abbildung 2, Tabelle 2):

Vor Kontrastmittelgabe fiel der Wert der hyperdensen Geschwulstanteile nach 5 - 9 Tagen Steroidtherapie um 5 HE auf 33 HE. Bei Fortführung der Therapie stieg er kontinuierlich, so daß die soliden Tumoranteile nativ in der III. Gruppe die Werte der Ausgangsmessung

erreichten, nach einer Therapiedauer von mehr als 20 Tagen diese sogar um 8 HE übertrafen.

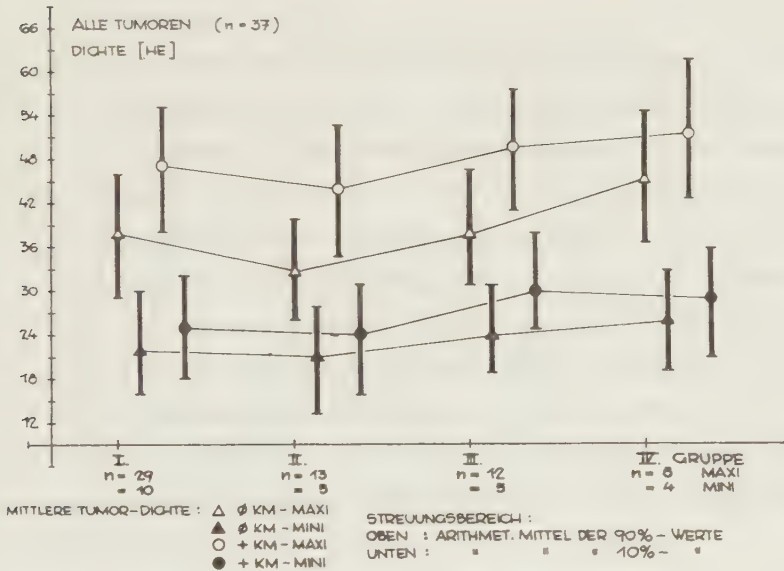


Abbildung 2 (nähere Erläuterung zur Legende
siehe Seite 15)

Das Absorptionsvermögen der hyperdensen Blastomanteile wies nach Kontrastmittelgabe einen ähnlichen Verlauf auf. Wiederum erniedrigte sich der maximale Dichtewert zu Beginn der Steroidtherapie von 47 HE auf 44 HE.

Vom 10. bis 20. Tag Behandlungsdauer stieg er auf 50 HE und schließlich auf 52 HE an, so daß der Tumor nach einer über 20-tägigen Steroidbehandlung insgesamt um 5 HE dichter geworden war.

Obwohl das Absorptionsverhalten vor und nach Kontrastmittelinjektion als paralleler Kurvenverlauf imponierte, ergaben Vergleiche innerhalb der Gruppen eine Zunahme des Kontrastenhancement. Lag der Dichteanstieg anfangs noch bei 9 HE, so betrug er in der II. Gruppe trotz der generellen Minderung des Absorptionsvermögens 11 HE. Zwischen dem 10. und 20. Tag der Cortisonbehandlung stieg die Tumordichte nach Kontrastmittelgabe um 12 HE. Nach dem 20. Tag belegten die Untersuchungen bei bereits nativ hyperdensen Geschwulstanteilen (46 HE) eine Anreicherung von 6 HE auf den Maximalwert (52 HE).

Auch die Dichteänderungen der cystisch-nekrotischen Geschwulstanteile zeigten die bei den hyperdensen Strukturen beschriebene Tendenz. Allerdings waren hier die Veränderungen unter Steroidtherapie diskreter und überschritten nicht die Fehlerbreite der Messungen. (Siehe Abbildung 2, Tabelle 2).

Nativ wiesen die hypodensen Areale nach 5 - 9 Tagen Dexamethasonbehandlung (II. Gruppe) eine Dichteminderung

um 1 HE auf. Bis zum 20. Tag stieg das Absorptionsvermögen wiederum um 3 HE auf 24 HE und lag nach dem 20. Tag bei 26 HE.

Nach Kontrastmittelgabe fand man eine geringfügige Dichteanhebung, die sowohl bei der Ausgangsmessung als auch in der II. Gruppe 3 HE betrug. Zwischen dem 10. und dem 20. Tag der Steroidtherapie betrug das Enhancement 6 HE auf 30 HE. Nachfolgend blieben die cystisch-nekrotischen Anteile nach Kontrastmittelgabe annähernd auf einem Niveau.

Der Dichtesprung der Kontrastanreicherung bemaß sich in den hypodensen Arealen sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei Behandlungsbeginn auf 3 HE. Nach 10 - 20 Tagen Cortisonbehandlung stieg er auf 6 HE. Nach dem 20. Behandlungstag betrug er wiederum 3 HE.

3.2.2.1. Dichteverhalten des normalen Hirnparenchyms (siehe Tabelle 2)

Der Unterschied der mittleren Dichte bei Rinde und Mark betrug durchschnittlich 8 HE. Der Verlauf zeigte im Markbereich eine Konstanz (34 HE). In der Rinde ließ sich ein Dichteanstieg um 1 HE in den ersten 9 Tagen

der Steroidtherapie und um 2 HE im Zeitraum zwischen dem 10. - 20. Tag der Behandlung nachweisen. Insgesamt war jedoch im Verlauf der Behandlung nur ein Anstieg um 1 HE zu bemerken.

3.3. Analyse der Flächenbestimmungen

3.3.1. Geschwulstgröße in den kontinuierlichen CT-Kontrollen (siehe Tabelle 1)

Die mittlere Flächenausdehnung der Hirntumoren betrug in der repräsentativen Schicht 11 cm^2 . Die Verlaufsmessungen zeigten eine kontinuierliche Verkleinerung um 2 cm^2 (= 18%). Würde man den Flächeninhalt als Mittelsegment eines kugeligen Blastoms werten, so errechnet sich das Volumen der Geschwulst am Anfang auf knapp 28 cm^3 . Es verkleinert sich im Verlauf der kontinuierlichen CT-Kontrollen auf 20 cm^3 .

3.3.2. zeitnormierte Veränderungen der Geschwulst- größe (Abbildung 3, Tabelle 2)

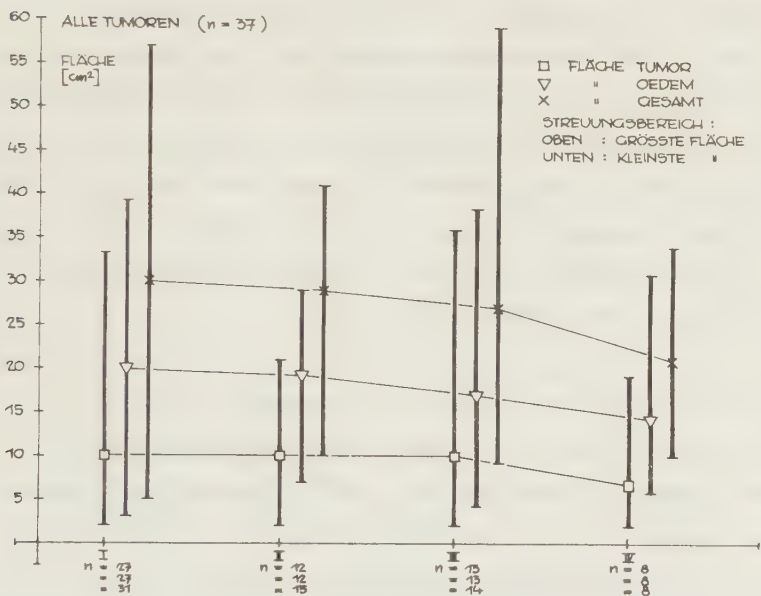


Abbildung 3

Unter Steroidtherapie waren die Größenveränderungen der Geschwulste nicht so ausgeprägt. Am Anfang der Behandlung blieb die Tumorausdehnung stationär, erst nach dem 20. Tag war eine Verkleinerung um 3 cm² nachzuweisen.

3.3.3. zeitnormierte Veränderungen des perifokalen Oedems (siehe Abbildung 3, Tabelle 2)

Während sich als Einfluß der Dexamethasontherapie nur eine geringe Tumorreduktion nachweisen ließ, ergaben die Messungen der Oedemausdehnung eine kontinuierliche Verkleinerung. Betrug die Ausdehnung bei der Erstuntersuchung 20 cm^2 , so ließ sich bereits nach 5 - 9 Tagen Steroidbehandlung eine Verkleinerung auf 19 cm^2 , nach 10 - 20 Tagen auf 17 cm^2 und schließlich nach mehr als 20 Tagen auf 14 cm^2 feststellen.

Im Dichteverhalten des perifokalen Oedems ließ sich in den ersten 9 Tagen eine Konstanz bei 23 HE feststellen. Im Zeitraum zwischen dem 10. - 20. Therapietag fand sich ein Anstieg um 1 HE, bei länger anhaltender Steroidgabe war ein Absorptionswert von 25 HE nachweisbar. (Diese Meßdaten waren nur nach KM-Gabe ausgewertet worden).

3.4. Auswertung in Abhängigkeit von der Histologie

3.4.1. Glioblastome

Die Gruppe der Patienten mit Glioblastomen machte mit $n = 18$ den größten Anteil am Gesamtkollektiv aus.

3.4.1.1. Histologie

Wie schon der Name sagt, Glioblastoma multiforme, ist das histologische Bild dieses Tumors vielgestaltig und bunt. Man sieht sowohl spindelförmige als auch runde, wenig differenzierte Zellen. Nekrosen, Blutungen, Gefäßendothelproliferationen und arteriovenöse Fisteln kennzeichnen weiter das histologische Bild. Hinzu kommen Varianten, Glioblastome mit Sarkomanteilen oder Anteilen von Riesenzelltumoren, welche oft auch noch cystische Tumorbezirke umfassen (HAMPERL, 1968; SANDRITTER, 1971; ZÜLCH, 1979).

Glioblastome sind vorwiegend in der Stirn- und Schläfenregion lokalisiert (GROTE, 1975). Sie wachsen infiltrativ und sind dem Malignitätsgrad IV zugeordnet (ZÜLCH, 1979). Häufig bleibt ihr Wachstum nicht auf einen Hirnlappen beschränkt. Sie infiltrieren vom Balken aus in die Stammganglien und in die kontralaterale Hirnhälfte (Schmetterlingsgliom) (KAZNER, 1981).

3.4.1.2. Erscheinungsbild im CT

Es gibt für keine Tumorart 100% richtige Aussagen zur

Histologie, jedoch kennzeichnen einige Erscheinungsformen im CT im Zusammenhang mit den klinischen Daten das Glioblastom (STEINHOFF, 1976 b).

In 50% - 65% aller Glioblastome läßt sich eine unregelmäßige Absorption im Nativscan sowie ein unregelmäßiger KM-Anstieg nachweisen (STEINHOFF, 1976 b; GRUMME, 1976; KAZNER, 1978). Unterschiedlich ist auch die Form dieser Tumoren: etwa 50% erscheinen ringförmig (GRUMME, 1976; TCHANG, 1977), was durch die nekrotischen Anteile neben dem soliden Tumorgewebe erklärt wird (GRUMME, 1976). Der Rest teilt sich auf in homogene (nach STEINHOFF, 1976 b, 23%) und gemischte Erscheinungsformen, mit sowohl homogenen, ringförmigen als auch cystischen Anteilen (GRUMME, 1976).

Differentialdiagnostisch sind neben Abszessen und seltenen Tumoren vorwiegend Metastasen in Betracht zu ziehen (STEINHOFF, 1976 b; GRUMME, 1976; THOMSEN, 1976).

Nach KAZNER (1978) ist die ringförmige Läsion per se unspezifisch. Sie ist lediglich zu werten als ein Zeichen der gestörten BHS, beziehungsweise der hypervaskularisierten pathologischen Gewebe oder einer Kombination beider.

3.4.1.3. eigene Ergebnisse

Bei den von uns analysierten $n = 18$ Glioblastomen handelte es sich in $n = 17$ Fällen um gemischt dichte Geschwulste mit ring- oder girlandenförmigem Wachstum und zentral nekrotischem Zerfall. Der andere Fall war ein Schmetterlingsgliom, welches sich als hypodense Raumforderung ohne wesentlichen KM-Anstieg im CT darstellte. Eine Änderung der computertomographischen Darstellungsform war unter Steroidbehandlung nicht feststellbar.

3.4.1.3.1. Dichtebestimmungen (siehe Abbildung 4, Tabelle 3)

Der ringförmige Tumoranteil wies nativ eine Dichte von 39 HE auf. Unter Dexamethasontherapie erniedrigte sich dieser Wert um 7 HE zwischen dem 5. und 9. Behandlungstag, um in der zweiten Behandlungsdekade wiederum den Ausgangswert zu erreichen. Nach 20 und mehr Tagen Steroidgabe stieg das Absorptionsvermögen auf eine Maximaldichte von 55 HE.

Entsprechend den Literaturangaben fanden wir auch bei unseren Messungen ein deutliches Kontrastenhancement der hyperdensen Geschwulststrukturen. Es betrug bei der

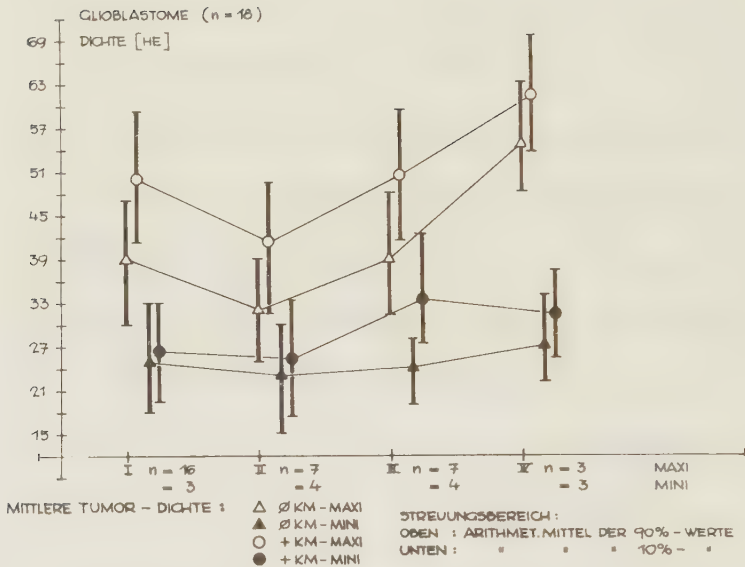


Abbildung 4

Erstuntersuchung 11 HE, so daß sich eine maximale Tumordichte von 50 HE ergab. Unter Dexamethasontherapie ließ sich in der II. Gruppe ein Abfall auf 41 HE beobachten. Zwischen dem 10. und 20. Behandlungstag stieg die Blastomdichte wiederum bis zum Ausgangswert und erreichte schließlich 61 HE. Es bestand demnach zwischen dem Absorptionsverhalten

vor und nach Kontrastmittelgabe ein nahezu paralleler Kurvenverlauf.

Das hypodense, nekrotische Geschwulstzentrum hatte nativ eine Dichte von 25 HE. Ein verwertbarer Dichteanstieg war nach Kontrastmittelgabe nicht feststellbar. Dieser Absorptionswert blieb am Anfang der Cortisonbehandlung stationär. Erst in der III. Gruppe ließ sich eine Kontrastanreicherung nachweisen. Schließlich erreichte das vermindert dichte Tumoreal nach 20-tägiger Steroidtherapie mit 27 HE vor und 31 HE nach KM-Gabe dem Hirnparenchym angenäherte, nahezu isodense Werte.

3.4.1.3.2. Flächenbestimmungen (siehe Abbildung 5, Tabelle 3)

Die mittlere Tumorausdehnung betrug bei den Glioblastomen 12 cm^2 . Unter Steroidgabe ließ sich zunächst eine Verkleinerung um 1 cm^2 , bei länger dauernder Steroidgabe jedoch ein erneutes Wachstum um 1 cm^2 gegenüber der anfänglichen Tumorausdehnung erkennen. Erst danach ließ sich eine Verkleinerung des Blastoms auf 8 cm^2 feststellen, allerdings lagen nur noch 20% der Fälle der Berechnung zugrunde.

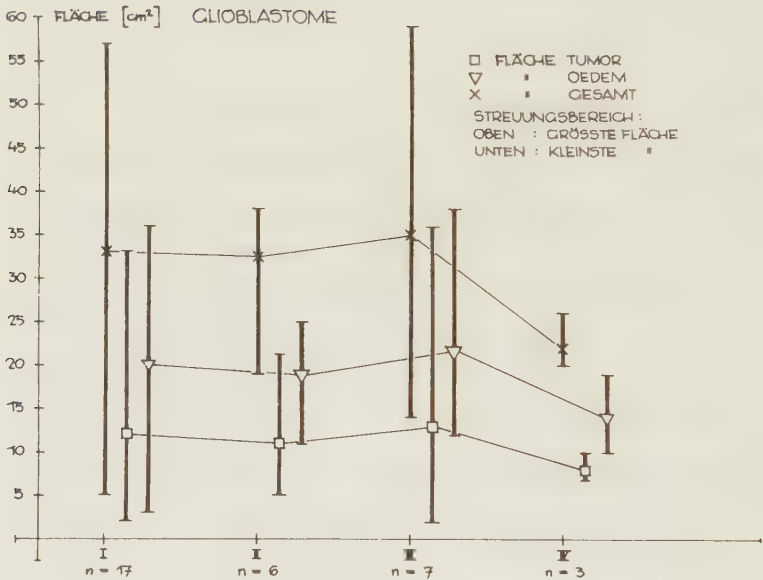


Abbildung 5

Auch die Ausdehnung des perifokalen Oedems erfuhr unter Dexamethasonbehandlung keine verwertbare Veränderung während der ersten 20 Tage. Die darüberhinausgehenden Messungen ließen schließlich eine Reduktion des Oedems um 30% erkennen.

3.4.2. Astrocytome

In der vorliegenden Fallsammlung konnten die CT-Untersuchungen von n = 6 Patienten ausgewertet werden, die an einem Astrocytom erkrankt waren. Bei n = 2 dieser Patienten erfüllte die Geschwulst bereits die Kriterien der Anaplasie (Malignitätsgrad III).

3.4.2.1. Histologie

Astrocytome sind gekennzeichnet durch strahlenförmig verzweigte Gliazellen mit bläschenförmigem Kern. Sie bilden einen Filz von Gliafasern, gleichen ansonsten aber den normalen Astrocyten (HAMPERL, 1968).

Die Astrocytome lassen sich in zwei große Gruppen einteilen : Die eine Gruppe beinhaltet die pilocytischen Astrocytome, die vorwiegend fusiforme Zellen mit ungewöhnlich langen fibrillären Fortsätzen besitzen. Sie gehören dem Malignitätsgrad I an und kommen vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen vor.

Die zweite Gruppe der Astrocytome teilt sich wiederum auf: In fibrilläre A. mit vielen intracytoplasmatischen Fibrillen, in protoplasmatische A. ohne das fibrilläre

Fasernetz und in gemistocytische A.

Diese Form enthält große, plumpe Astrocyten mit reichlich eosinophilen Granula und einem exzentrischen Nucleolus. Alle drei Untergruppen sind durch langsames Wachstum charakterisiert und gehören zum Malignitätsgrad II. Jedoch sind Entartungen, speziell vom gemistocytischen Astrocytom, zum anaplastischen A., welches dem Malignitätsgrad III angehört, bekannt (ZÜLCH, 1979).

3.4.2.2. Erscheinungsbild im CT

Das computertomographische Erscheinungsbild der Astrocytome ist durch eine verminderte Dichte gegenüber Hirngewebe charakterisiert (LANGE, 1976 a; SYVERTSEN, 1976; H. KRETZSCHMAR, 1979). Nach Kontrastmittelinjektion läßt sich nur ein minimaler Anstieg der Strahlenabsorption nachweisen (SYVERTSEN, 1976; H.KRETZSCHMAR, 1979; LEWANDER, 1979).

3.4.2.3. eigene Ergebnisse

In der Gruppe der Astrocytome war die Steroidtherapie nicht länger als 10 - 20 Tage durchgeführt worden. Allerdings lagen in dieser letzten Gruppe (III) auch

nur noch die Daten eines Patienten vor.

3.4.2.3.1. Dichtebestimmungen (siehe Abbildung 6,
Tabelle 4)

In den vorliegenden Nativuntersuchungen lag der Ausgangswert der Astrocytome mit 23 HE im hypodensen Bereich. Das Strahlenabsorptionsvermögen der Geschwulste blieb in der ersten Behandlungsdekade nahezu unverändert. Danach wies die Einzelbeobachtung eines Astrocytoms einen deutlichen Dichteanstieg auf 35 HE auf.

Nach Kontrastmittelgabe ergab sich bei der ersten Untersuchung eine auffallende Steigerung des Absorptionwertes auf 32 HE, nach 9 Tagen der Dexamethasonbehandlung fiel dieser Dichtewert auf 24 HE. Schließlich entsprach die Messung des Einzelfalles in Gruppe III wiederum dem hirngleichen Bereich.

Insgesamt verlor sich unter Steroidtherapie das anfängliche Kontrastenhancement. Der Einzelfall einer Langzeitmessung zeigte nach 20 Tagen Cortisonbehandlung isodense Werte ohne wesentliche Anreicherung nach Kontrastmittelgabe.

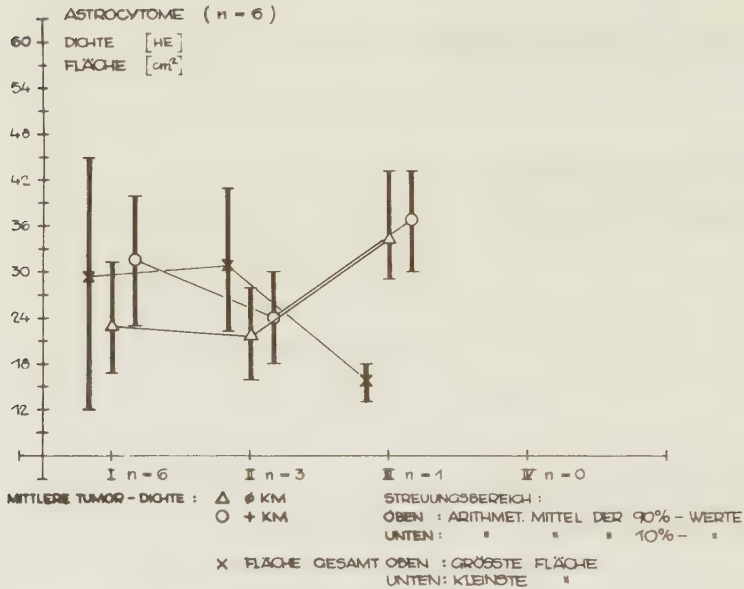


Abbildung 6

3.4.2.3.2. Flächenmessungen (siehe Abbildung 6,
Tabelle 4)

Hier war in der ersten Behandlungsdekade ein Zuwachs der Gesamtläsion um 2 cm² zu beobachten, wobei eine Differenzierung, ob ein Tumorwachstum oder eine Oedemzunahme dafür verantwortlich zu machen war, infolge

der schwierigen Abgrenzung von Tumor und Oedem nicht möglich war. (Der Einzelfall des längeren Beobachtungszeitraums zeigt eine Verkleinerung der Gesamtläsion um 13 cm^2).

3.4.3. Menigeome

Die Gruppe der Tumoren der Meningen war mit $n = 3$ die kleinste der, in Abhängigkeit von der Histologie, ausgewerteten Tumoren.

3.4.3.1. Histologie

Die Tumoren der Meningen können von allen Hirnhäuten ausgehen, also Dura, Pia, Arachnoidea sowie subarachnoidale Blutgefäße (ZÜLCH, 1979). Sie leiten sich ab von den Deckzellen der Arachnoidea, die im Bereich der Pacchinonischen Granulationen in die Duraspalten eindringen. Sie sind charakterisiert durch rundliche bis spindelförmige Zellen mit mehr oder weniger reichlich kollagenen und Gitterfasern. Die Zellanordnung ist konzentrisch, in der Mitte können nekrotische oder verkalkte Bezirke sein (HAMPERL, 1968).

Die Tumoren der Meningen gliedern sich auf in mehrere Subtypen :

- meningotheliomatöse M. Sie zeigen einen syncytialen Zellverband aus soliden Zellmassen im histologischen Bild.
- fibröse M. Hier herrschen fibroblastenähnliche Spindelzellen vor.
- Die gemischten M. sind charakterisiert durch eine Mischung aus Zellen mit syncytialem und fibroblastischem Gepräge. Außerdem zeigen sie eine auffallende Tendenz zu konzentrischen Windungen, meist um ein zentrales Blutgefäß.
- Die bevorzugt spinal entstehenden psammomatösen M. bestehen Überwiegend aus Psammomkörnern mit vereinzelt Nestern meningealer Zellelemente.
- Im angiomatösen M. sind inmitten kleinerer und größerer Gefäßkanäle Nester von meningotheliomatösen und fibrösen Meningeomen.
- Das haemangioblastische M. hat eine deutliche Kapsel und ist nur aufgrund seiner Lokalisation von einem Haemangioblastom des Kleinhirns zu unterscheiden.

Alle bisher genannten Subtypen weisen ein langsames Wachstum auf und gehören dem Malignitätsgrad I an.

Das haemangiopericytische M. dagegen zeigt ein invasives Wachstum, es finden sich oft Mitosen, so daß es dem Malignitätsgrad II zugeordnet ist.

Einem höheren Malignitätsgrad (II - III) sind das (seltene) papilläre sowie das anaplastische M. zuzuordnen.

Invasives Wachstum, undifferenzierte Zellen und auch Metastasierung kennzeichnen die meningealen Sarkome. Das Fibrosarkom sowie das polymorphzellige S. der Meningen sind dem Malignitätsgrad IV zugeordnet (ZÜLCH, 1979).

3.4.3.2. Erscheinungsbild im CT

Das Hauptmerkmal der Meningeome ist ihre deutlich erhöhte Dichte gegenüber dem umgebenden Hirngewebe im Nativscan (SIGEL, 1976; GRUMME, 1976; H. KRETZSCHMAR, 1979).

In 60% der Fälle läßt sich eine peritumorale Zone verminderter Dichte nachweisen, die jedoch nicht immer dem Hirnoedem (GRUMME, 1976) entspricht. Es kann sich außerdem um extratumorale Cysten (WIGGLI, 1976 a), um Gewebnekrosen, eine Entmyelinisierung oder um einen

erweiterten Subarachnoidalraum (SIGEL, 1976) handeln. In einer Kasuistik verifizierte MIKHAEL, (1977) die hypodense Zone peritumoral als ein cystisches Astrocytom.

Ein weiteres Charakteristikum der Meningeome im CT besteht in ihrem 100%-igem Enhancement nach KM-Injektion (WIGGLI, 1976 a). Es ist vorwiegend homogen (STEINHOFF, 1976 b), jedoch kann auch ein inhomogenes Enhancement nach KM-Gabe beobachtet werden (KAZNER, 1978; RUSSEL, 1980). Infolge des Gefäßreichtums ist ihr Enhancement nach Beendigung der Injektion, wenn die Jodkonzentration im Blut ihr Maximum erreicht hat, am größten (STEINHOFF, 1976 b; VOLKHARDT, 1977).

3.4.3.3. eigene Ergebnisse

Unsere Fallstudie enthielt allein solide, hyperdense, zum Teil verkalkte Meningeome. Die längste Dauer der Steroidtherapie betrug 10 - 20 Tage. Daher konnten hier nur drei Gruppen ausgewertet werden.

3.4.3.3.1. Dichtebestimmungen (Abbildung 7, Tabelle 5)

Die homogenen, bereits primär hyperdensen Meningeome wiesen unter der Cortisontherapie eine kontinuierliche

Dichteminderung auf. Ausgehend von einem mittleren Absorptionsvermögen von 52 HE sank dieser Wert in der II. Gruppe auf 48 HE und erreichte nach 10 - 20 Tagen Steroidgabe 39 HE.

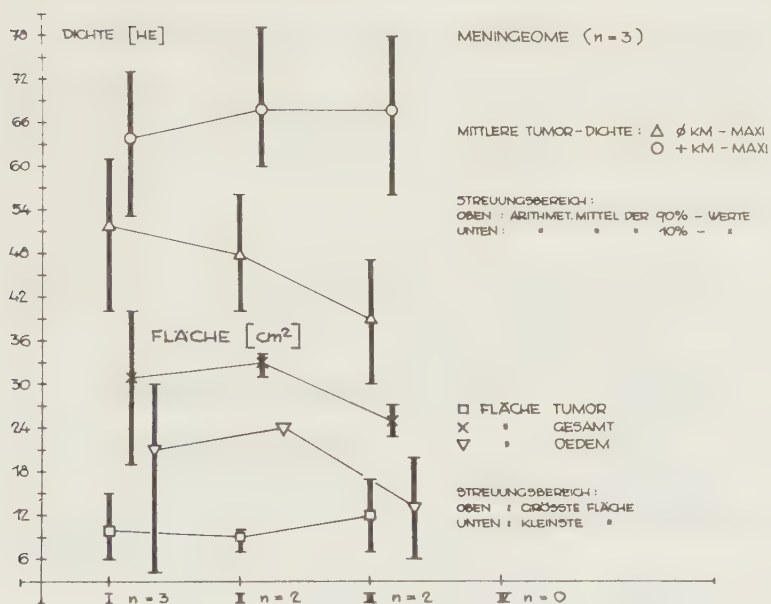


Abbildung 7

Einen entgegengesetzten Verlauf demonstrierte die Kontrastanhebung der Meningeome. Fand man bei der Erstuntersuchung noch ein Enhancement um 12 HE auf

64 HE, so erhöhte sich unter Dexamethasontherapie die Geschwulstdichte vom 5. - 9. Tag auf 68 HE. Bei Fortdauer der Therapie blieb dieser Wert nach Kontrastmittelgabe konstant.

Der fallenden Tendenz der Meningeomdichte in den Nativuntersuchungen stand also eine ansteigende Kurve des Kontrastenhancements gegenüber, so daß der Dichtesprung von anfänglich 12 HE nach den ersten Behandlungstagen 20 HE betrug und schließlich 29 HE nach 10 - 20 Tagen Steroidgabe erreichte.

3.4.3.3.2. Flächenbestimmungen (Abbildung 7, Tabelle 5)

Die Gesamtläsion verkleinerte sich unter Steroidtherapie um 6 cm^2 . Diese Verkleinerung setzte sich zusammen aus einer Verringerung des Oedems um 8 cm^2 und einer Zunahme des Tumorumfangs um 2 cm^2 .

Die Ausprägung des perifokalen Oedems erfuhr unter Dexamethasonbehandlung keine verwertbare Veränderung während der ersten 20 Tage. Die darüber hinausgehenden Messungen ließen jedoch eine Reduktion des Oedems um 30% erkennen.

3.4.4. Metastasen

Das zweitgrößte Kollektiv bildeten die Patienten mit Hirnmetastasen, $n = 8$. Es teilte sich auf in Tochtergeschwulste von Bronchialkarzinomen ($n = 3$), Filiae unbekannter Primärtumoren ($n = 4$) sowie einen Patienten mit Metastasen eines Nierenkarzinoms.

3.4.4.1. Erscheinungsbild im CT

Metastasen zeigen extrem variable Absorptionseigenschaften im CT. Sie bieten fast alle Formen, stellen sich homogen, (38% nach STEINHOFF, 1976 b), ringförmig (32% nach STEINHOFF, 1976 b; 86% nach KAZNER, 1978) und in kombinierter Form dar (STEINHOFF, 1976 b). Neben der multifokalen Entstehung wird als typische Darstellungsform der Metastasen eine kleine Geschwulst mit einem breiten Oedemsaum hervorgehoben (STEINHOFF, 1976 b; GRUMME, 1976; ELKE, 1977).

3.4.4.2. eigene Ergebnisse

Bei den von uns analysierten $n = 8$ Fällen stellten sich $n = 5$ ($= 63\%$) als solide und $n = 3$ ($= 37\%$) als gemischt dichte, ringförmige Raumforderungen dar, von denen jedoch nur $n = 1$ vollständig auswertbar war.

3.4.4.2.1. Dichtebestimmungen (siehe Abbildung 8,
Tabelle 6)

Das Absorptionsverhalten der hyperdensen Metastasen beziehungsweise ihrer soliden Anteile zeigte unter der Dexamethasontherapie nur geringfügige Änderungen. In den Nativuntersuchungen ergab sich in den ersten 20 Behandlungstagen ein leichter Anstieg der Geschwulstdichte von 41 HE auf 45 HE. Bei Fortdauer der Behandlung sank der Absorptionswert wieder auf den Ausgangswert.

Die computertomographischen Verlaufsmessungen nach Kontrastmittelgabe wiesen einen Dichtesprung um 10 HE zwischen der I. Gruppe (45 HE) und dem Wert der Untersuchung innerhalb der II. Gruppe auf. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Absorptionskoeffizient 55 HE. Nachfolgend konnte ein allmählicher Abfall der Dichtewerte bis auf 47 HE in der IV. Gruppe festgestellt werden. Demnach war die größte Dichte der Metastasen nativ zwischen dem 10. und 20. Tag der Steroidtherapie nachzuweisen, während nach Kontrastmittelgabe die stärkste Anreicherung bei Behandlungsbeginn erfolgte. Entsprechend klaffte die Kurve der Absorptionsmessungen. Während die Geschwulst bei der Erstuntersuchung nur eine Kontrast-

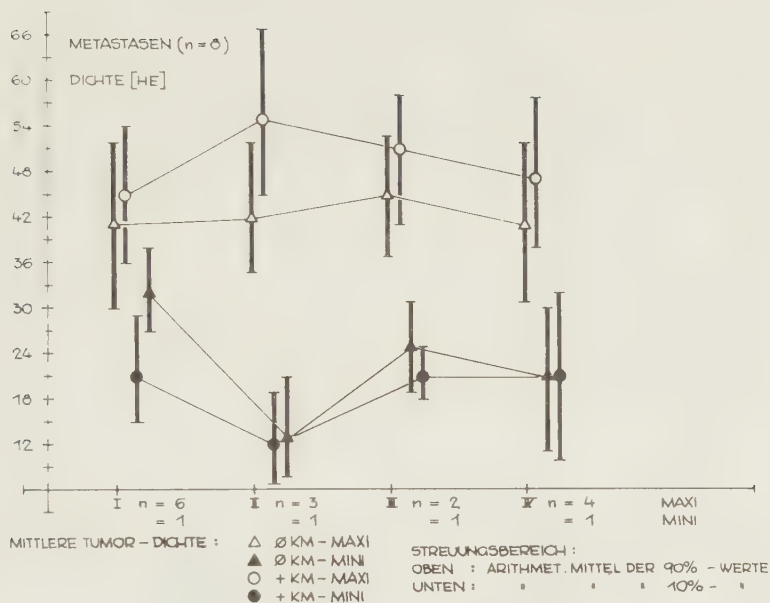


Abbildung 8

verstärkung von 4 HE aufwies, betrug die Differenz zwischen der Nativ- und der KM-Messung in der Behandlungsdauer vom 5. - 9. Tag 13 HE um sich anschließend auf einen Unterschied von 6 HE einzupendeln.

Auf die Analyse der hypodensen Tumorareale wurde wegen des vorliegenden Einzelfalles verzichtet.

3.4.4.2.2. Flächenbestimmungen (siehe Abbildung 9, Tabelle 6)

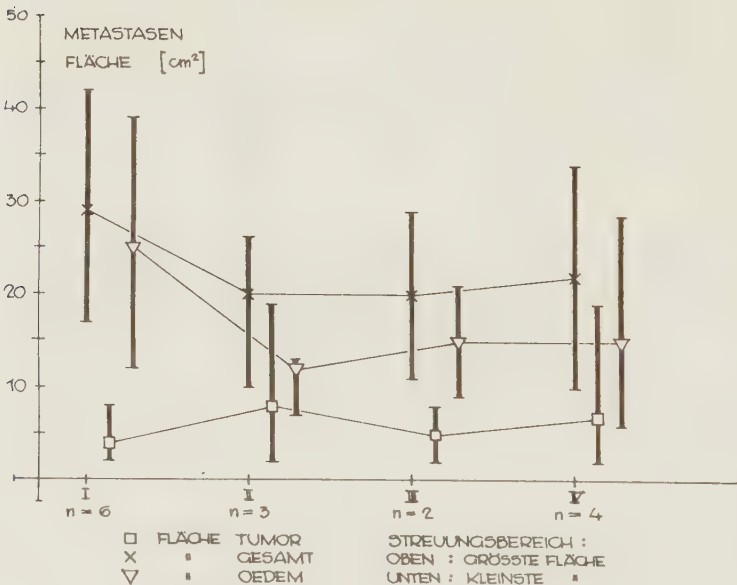


Abbildung 9

Bei den Bestimmungen der Ausdehnung der Gesamtläsion war eine deutliche Verkleinerung um 7 cm² von 29 cm²

auf 22 cm^2 nachzuweisen. Sie kam zustande infolge einer Oedemverkleinerung um 10 cm^2 von 25 cm^2 auf 15 cm^2 , was einer Verringerung um 60% entspricht. Dagegen war ein Tumorwachstum um 3 cm^2 zu verzeichnen, was einer annähernden Verdopplung entspricht. (Von 4 cm^2 auf $7 \text{ cm}^2 = 175\%$)

4. Diskussion

Der Einfluß der Steroidtherapie auf die Dichtemessung der Hirngeschwulste und die Interpretation der Untersuchungsergebnisse ist mit der Störung der Blut-Hirn-Schranke sowie der Kontrastmittelkinetik innerhalb des Geschwulstgewebes eng verknüpft. Ebenso scheint die Intensität des Hirnoedems in einer engen Korrelation zur Wirksamkeit der Cortisonbehandlung zu stehen. Daher erscheint es sinnvoll, alle Parameter erst zu definieren und eine pathologisch-anatomische Darstellung zu geben.

4.1. Blut-Hirn-Schranke (BHS)

4.1.1. Definition

(1941) war BROMAN aufgefallen, daß Säurefarbstoffe und bestimmte Toxine in allen Organen, nicht jedoch im Gehirn nachweisbar waren. In Zusammenhang mit dem Austausch von Substanzen zwischen Blut und Parenchymzellen sprach er von Membranpermeabilität, die offensichtlich für Gehirnzellen von außergewöhnlicher Qualität sei. Er schloß daher auf die Existenz einer Blut-Hirn-Schranke (BHS).

4.1.2. anatomischer Aufbau der BHS

(1972) untersuchte SHUTTLEWORTH die anatomischen Strukturen der BHS am Elektronenmikroskop.

Normale Hirngefäße besitzen eine kontinuierliche Lumenoberfläche mit zum Teil überlappenden endothelcytoplasmatischen Membranen, den sogenannten "tight-junctions". Diese einzigartige Membranultrastruktur (FISHMAN, 1975) wirkt als Molekularsieb, das den Transfer von Molekülen ($MG > 43.000$) zwischen benachbarten Endothelzellen verhindert (SHUTTLEWORTH, 1972; FISHMAN, 1975). Die kontinuierliche Oberfläche ist eingebettet in eine homogene Basalmembran, welcher Astrocytenfüßchen dicht aufliegen. Diese sind durch dünne Kanäle, Rißverbindungen, die sogenannten "gap-junctions" geteilt, die eine zusätzliche potentielle Barriere zwischen Kapillarraum und Neuronenzellmembran darstellen (SHUTTLEWORTH, 1972).

4.1.3. BHS-Störung, anatomische Veränderungen

In Hirntumoren fand er (SHUTTLEWORTH, 1972) Kapillaren mit deformierten, sowohl hyperplastischen als

auch extrem dünnen Endothelzellen mit unregelmäßigen interzellulären Verbindungen. Außerdem sah er eine deformierte, inhomogene Basalmembran, die einem stark erweiterten Extrazellulärraum (EZR) ausgesetzt war.

Diese pathologischen interzellulären Prozesse erlaubten den Durchtritt großer Moleküle, was am Beispiel des ^{99m}Tc , welches zu 75% proteingebunden vorliegt, nachgewiesen werden konnte. (HAINES, 1969). Auch TATOR (1965) und (1969) hatte einen Anstieg von RIHSA (radioactive iodined human serum albumine) in Hirntumoren beschrieben.

4.2. Kontrastmittelkinetik

4.2.1. normale KM-Kinetik

Nach iv-Gabe eines Kontrastmittels (KM), in der Regel 60%-ig, kommt es direkt nach Injektion zu einer Verteilung eines größeren KM-Volumens im Plasma (KORMANO, 1976; Versuch mit $^{125}\text{Joddiatrizoat}$). In den ersten 5 Minuten nach Injektion kommt es zu einer Minderung des Jodgehalts im Plasma um etwa 20 %, bedingt durch die renale Ausscheidung (GADO, 1975 a; KORMANO, 1976; DEAN, 1977).

10 - 15 Minuten p.i. ist der Zeitpunkt des " steadystate " oder Pseudogleichgewichts (DEAN, 1977). Die KM-Verteilung

zu diesem Zeitpunkt ist zu 80% außerhalb der Gefäße und dem Extravasalraum direkt proportional (KORMANO, 1976; VOLKHARDT, 1977).

Im normalen Hirngewebe konnte jedoch im Vergleich zu sämtlichen anderen Körpergeweben kein KM nachgewiesen werden (GADO, 1975 a). Auch die Untersuchungen von KORMANO (1976) und DEAN (1977) bewiesen die schon bekannte Existenz einer Blut-Hirn-Schranke durch das Fehlen jeglicher Extravasation von KM im gesunden Hirngewebe.

4.2.2. KM-Kinetik bei gestörter BHS

Schon (1965) hatte TATOR die BHS-Störung für die Ausbreitung von RIHSA in intracraniellen Tumoren verantwortlich gemacht. Er hatte bei seinen Versuchen die Abhängigkeit des Anstiegs von RIHSA in Tumoren von der erhöhten Durchblutung des entsprechenden Bezirks, die erhöhte Kapillarpermeabilität (BHS-Zusammenbruch) sowie die aktive Aufnahme von RIHSA in die Tumorzellen nachgewiesen. Spätere Arbeiten mit ^{99}mTc von BAUM (1971) und PENNING (1973), der die direkte Passage des Per-technetats in den EZR des Tumors nachweisen konnte, bestätigten TATOR's (1965) Befunde.

Alle diese Untersuchungsmethoden verfolgten das Ziel, Aufschlüsse über die Art der Hirnläsion zu erhalten.

4.2.3. Darstellung im CT

GADO (1975 a) führte den Begriff der " tissue-blood-ratio-of-enhancement " ein und konnte zum einen demonstrieren, daß die Anstiegsraten des KM sich analog verhalten zum Austritt der Radionuclide über die BHS (GADO, 1975 b). Eine Tatsache, die auch CHRISTIE (1976) und ALDERSON (1977) sowie BUTLER (1979) in vergleichenden Untersuchungen bestätigten.

Zum anderen konnte GADO (1975 b) zeigen, daß der KM-Anstieg in der Läsion nicht durch das erhöhte Blutvolumen verursacht wird, sondern abhängig ist vom Ausmaß der KM-Extravasation, d.h. abhängig ist vom Ausmaß der BHS-Schädigung.

GADO (1975 a) fand auch eine lineare Abhängigkeit der entsprechenden Verdünnungswerte im CT vom Jodgehalt. Die Neigung der Geraden sagte aus, daß jede 100 mg/100 ml Jod 13 HE (= HOUNSFIELD-Einheit) dieser Konzentrationsfolge entspricht. BÜLL (1976) verglich den KM-Anstieg im CT mit RÖSLER's (1969) definierten Stufen der Hirnszintigraphie. Er stellte fest, daß der KM-Anstieg in Hirn-

tumoren im CT der Stufe II (= vaskuläres Hirnscan, kapilläre Phase) von RÜSLER (1969) entsprach.

Es ist nun auf die zeitliche Abhängigkeit von der iv-Injektion mit dem Untersuchungszeitraum aufmerksam zu machen (DEAN, 1978). STEINHOFF (1976 b) schlug vor, Messungen des quantitativen KM-Anstiegs mit Zeitstudien zu kombinieren, sah aber zum damaligen Zeitpunkt nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Er konnte aber mit Hilfe von venösen Blutuntersuchungen die zeitlich unterschiedliche " KM-Antwort " in den verschiedenen Anteilen eines Glioblastoms nachweisen.

VOLKHARDT (1977) gab Hinweise auf den optimalen Untersuchungszeitpunkt nach KM-Injektion im Hinblick auf die klinische Fragestellung:

- 1.) Meningeome oder Tumoren mit einer ausgeprägten Vaskularisation haben ihre höchste KM-Konzentration direkt nach dem Ende der iv-Injektion. Denn für sie gilt, daß die KM-Konzentration infolge ihres Gefäßreichtums parallel der Blutkonzentration verläuft (STEINHOFF, 1976 b).

2.) Bei gefäßarmen Geschwulsten empfiehlt es sich, die Untersuchung erst 10 - 15 Minuten nach Ende der Injektion durchzuführen. Nach Ablauf der Verteilungsperiode (steady-state, siehe S. 48) ist die höchste KM-Konzentration im Interstitium des Hirntumors zu erwarten. Es treten jetzt nur noch langsame Konzentrationsminderungen auf, verursacht durch die renale Elimination und die Rückverteilung aus dem EZR in den intravasalen Raum.

4.3. Steroide

4.3.1. allgemeine Grundlagen, klinische Anwendung

Die Wirkung der Nebennierenrindenhormone (= Kortikosteroide: a) Gluko-, b) Mineralo-, c) Androkortikosteroide) auf den Glucose-, Elektrolyt- und Lipidstoffwechsel sowie auf lymphatische und Ag-Ak-Komplexreaktionen sind seit langem bekannt (KUSCHINSKI, 1972; KAISER, 1977).

Die pharmakodynamische Therapie, (das heißt Therapie mit weit über dem physiologischen Hormonbedarf liegenden Dosen) mit Cortisonderivaten beruht auf deren Fähigkeit, alle im mesenchymalen Gewebe ablaufenden Reaktionen (Entzündung, Exsudation und Proliferation) zu unterdrücken (MUTSCHLER, 1975; KAISER, 1977). Daneben wird versucht,

das Gewebe vor toxischen Auswirkungen zu schützen (KAISER, 1977). Auch ist ein cystostatischer Effekt des Prednisolons auf verschiedene Tumorarten an Resistenztesten nachgewiesen worden (HECKMAN, 1967).

Die aus diesen Wirkungen resultierenden Indikationen werden vor allem im Bereich der inneren Medizin auch schon seit langem gestellt.

Wegen der, auch bei der Anwendung synthetischer Cortisonderivate, erheblichen Nebenwirkungen, vor allem das Cushing-Syndrom sowie die Na^+ - und damit Wasserretention, welche zu zum Teil lebensbedrohlichen Oedemen (zum Beispiel Lungenoedem) führen können, ist eine strenge Indikationsstellung angebracht (KAISER, 1977).

Insgesamt ist jedoch die Therapie mit Steroiden bis heute nicht kausal, sondern symptomatisch, da ihr genauer Wirk- und Angriffspunkt noch immer nicht vollständig geklärt ist (KUSCHINSKI, 1972; KAISER, 1977).

4.3.2. Effekte an den verschiedenen Hirnstrukturen

Mindestens seit dem Workshop Steroids and Brain Edema (REULEN, SCHÜRMANN) im Juni 1972 ist bei der Therapie des Hirnoedems die Gabe von Dexamethason ein obligater Bestandteil. Dexamethason ist ein synthetisches, fluoriertes Glukokortikoid, das die geringste Salz- und Wasserretention hervorruft und am längsten im Liquor nachweisbar ist (BERNDT, 1973). Die Applikation erfolgt gewöhnlich als Stoßtherapie mit 4 x 4 mg/die im. über eine Woche. Anschließend wird die Dosis ausschleichend über 3 x 4 mg, 2 x 4 mg auf die Erhaltungsdosis von 1 x 4 mg/die im. reduziert (LOKICH, 1975).

Der therapeutische Effekt (klinisch deutliche Besserung nach Steroidgabe bei Hirntumorpatienten, (RANSOHOFF, 1972; FISHMAN, 1975)) wurde zunächst auf eine Verminderung des CSF (= cerebrospinal fluid) zurückgeführt (WEISS, 1970).

SANO (1972) fand eine deutlich geringere Schwellung und verminderte Vakuolenbildung von Astrocytenzellen in gezüchteten Kulturen nach Steroidgabe. Er führte diesen schützenden Effekt auf die Membranpermeabilität auf eine Beteiligung der Steroide an den aktiven Transportmechanismen der Zellmembran zurück.

Auch DEMOPOULOS (1973) beschrieb den schützenden Effekt der Steroide. Diese werden in die Brücken aus Fettsäureketten der Membranphospholipide eingeschaltet. Dadurch werden die bei der BHS-Zerstörung entstandenen freien Peroxidase-Radikale in den Membranlipiden deutlich vermindert und es kommt zur Reparatur der Membranzerstörung (DEMOPOULOS, 1973; LASTER, 1978).

REULEN (1972) fand nach Gabe von Dexamethason einen erheblichen Anstieg des zuvor verminderten rCBF (regional-cerebral-blood-flow) mit deutlicher Verbesserung des arteriellen P_{CO_2} und arteriellen Blutdrucks, was die Kapillarläsion deutlich verringerte. Diese verminderte Läsion ließ sich nachweisen durch eine verringerte Anreicherung von ^{99m}Tc im konventionellen Hirnscan sowie eine verminderte Aufnahme von Iothalamat im CT (CROCKER, 1976 b). Dieser Effekt war schon 24 h nach Behandlungsbeginn nachweisbar.

Auch BLOMSTRAND (1975) konnte nach Exposition von Rattenhirnen mit Röntgenstrahlen den schützenden Effekt von Dexamethason beobachten. Die Vulnerabilität der Hirngefäße durch die Bestrahlung war unter Steroidgabe deutlich geringer. Schön MOMOSE (1971) hatte die Reduktion der abnormen Gefäßpermeabilität und damit Verminderung des

Hirnoedems nach Steroidgabe beschrieben. Alle Autoren vermochten jedoch nicht zu klären, wo der genaue Wirkort der Steroide sei.

BAETHMANN (1979) wies auf einen möglichen Ansatzpunkt der Steroide hin. Adrenalektomierte Tiere zeigten neben einer verminderten Hirndurchblutung und einen verringerten cerebralen Glukoseverbrauch eine deutliche Verminderung der cerebralen Sauerstoffaufnahme. Die Gabe von Aldosteron und Dexamethason konnten diese Veränderungen des Hirnstoffwechsels verhindern.

4.4. eigene Ergebnisse

4.4.1. Dichtebestimmungen

4.4.1.1. allgemein

CROCKER (1976 a) und (1976 b) stellt eine bereits 24 h nach Cortisonbehandlung einsetzende Suppression von ^{99}mTc und iodiertem Kontrastmittel in Hirntumoren fest. Er berichtet in 2 Arbeiten über Verlaufsbeobachtungen bei insgesamt 6 primären und 7 metastatischen Hirntumoren, die er vor und nach Steroidgabe mittels CT und RCT (Radionuklid-Computer-Tomographie) nach Gabe von Iothalmat beziehungsweise ^{99}mTc -Pertechnetat untersucht hatte. Der nachvollziehbare Beobachtungszeitraum beträgt maximal 22 Tage

Steroidtherapie (1 Fall einer Metastase). Langfristigere Aussagen über den Umfang und die Dauer der Cortisonwirkung fehlen. Auch die Änderungen der Dichtewerte im CT beschränken sich auf Prozentangaben, es gibt keine Aussage über die absoluten Dichtewerte und ihre Veränderungen.

Bei metastatischen Prozessen stellt er eine Dichteminderung zwischen 48% und 94% nach 7 - 22-tägiger Steroidbehandlung fest. Bei den primären Hirntumoren (Astrocytome Grad II und III) beobachtet er in einem Zeitraum von 1 - 9 Tagen Cortisongabe eine Dichteminderung um 18% - 40%.

Dieses verminderte Absorptionsvermögen interpretiert er als steroidspezifische Veränderung des vaskulären Angebots im Tumorgewebe, als Folge einer Reparation der Blut-Hirn-Schranke und als Ausdruck einer zellulären Membranstabilisierung (DEMOPOULOS, 1973; MARTHY, 1973; FLETCHER, 1977; LASTER, 1978).

Im eigenen Krankengut ergeben Messungen der soliden Tumorbestandteile bis zum 9. Tag der Steroidbehandlung einen Abfall der Geschwulstdichte. Diese Änderung des Absorptionsvermögens ist sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe nachweisbar.

Die in der Literatur angegebene Verminderung der Geschwulstdichte bezieht sich lediglich auf Messungen der Kontrastanhebung. Die Werte erfassen somit sowohl die Geschwulstvaskularisation als auch die intra- und extrazelluläre Kontrastmittelverteilung.

Es fehlen dagegen Arbeiten über das im Nativscan feststellbare Absorptionsvermögen der Geschwülste. Als Summe aus Dicke, Dichte und Ordnungszahl der Gewebe (RAYBAUD, 1980) repräsentieren die primär erhobenen Absorptionskoeffizienten die zelluläre Tumorkomponente.

Die nachweisbare Dichteminderung in den ersten 9 Tagen beinhaltet demnach eine Abnahme der Geschwulstkonsistenz nach Steroidgabe. Diese erfolgt entweder infolge einer Reduktion oder einer hypoxischen Schädigung zellulärer Bestandteile oder aber auch durch einen vermehrten Flüssigkeitsgehalt des Tumorgewebes.

Dagegen spiegelt das verminderte Kontrastenhancement der soliden Geschwulstanteile die Reparation der Blut-Hirn-Schrankenfunktion unter Steroidgabe wider. Kapillarläsionen schließen sich und die Basalmembran wird in ihrem anatomischen Aufbau sowie in ihrer Bedeutung als

Barriere des Stoffaustausches wiederhergestellt. Dadurch reduziert sich das extravasale Kompartiment, so daß das Absorptionsvermögen der Tumoren durch die Kontrastmittelsättigung des Blutvolumens in den Tumorgefäßen geprägt wird.

Vom 10. bis 20. Tag (und darüber hinaus) finden wir dagegen einen Anstieg der Geschulstdichte. In diesem Zeitraum erreicht das hyperdense Tumoreal sowohl nativ als auch nach Kontrastmittelgabe den Ausgangswert, beziehungsweise übertrifft ihn noch nach mehr als 20 Tagen Cortisontherapie. Dieses Phänomen ist in der Literatur bisher nicht beobachtet worden.

Die Diskussion des Dichteanstiegs beinhaltet folgende Fragen :

1. Ist das vermehrte Absorptionsvermögen auf eine protrahierte Wirkung der Steroide zurückzuführen ?
2. Ergeben sich aus dem Kurvenverlauf Anhaltspunkte für einen nachlassenden Dexamethasoneffekt ?
3. Welche Wirkung auf die Blastomzelle gehen vom Cortison aus ? Kann ein alleiniges Geschwulstwachstum verantwortlich gemacht werden oder muß eine Kombination der Blastomwucherung und der Cortisontherapie angenommen werden ?

ad 1. RAYBAUD (1980) führte aus, daß die Dichte im CT nicht nur von der chemischen Zusammensetzung sondern auch vom physikalischen Zustand der untersuchten Materie abhängig ist. WENDE (1980) determiniert hohe Dichteeinheiten im CT aus der Summe der effektiven Atomzahl des Gewebes, der Elektronendichte und der Kompaktheit. Gewebe mit einer hohen Zelldichte erzielen im CT eine größere Strahlenabsorption.

Auf der Basis dieser Beobachtungen läßt sich der Dichteanstieg der Hirntumoren im Rahmen einer langfristigen Dexamethasontherapie als eine Geschwulstkonsolidierung interpretieren. Bestand die erste Phase der Steroidwirkung in einer Wiederherstellung der Blut-Hirn-Schranke, so folgt jetzt ein Stadium der Tumorstabilisierung. In der Zelle bildet sich die Schwellung der Astrocytenfortsätze SANDO, (1972) der Membran und Organellen zurück, die Geschwulstzelle wird dichter. Ebenso schrumpft der Extrazellularraum, so daß die gesamte Geschwulst eine räumliche Kompaktheit erfährt.

Die Kontrastmittelanreicherung ist auf eine verstärkte Durchblutung zurückzuführen. Primär führt der erhöhte intrakranielle Druck zu einer Drosselung

der Blut- und damit Sauerstoffversorgung des Hirnparenchyms (BAETHMANN, 1979 a). Die Steriodtherapie steigert signifikant das Durchflußvolumen infolge einer Oedemreduktion bei gleichzeitiger Hirndrucksenkung (REULEN, 1973; CROCKER, 1976 a). Dadurch erhöht sich das intravasale Kontrastmittelangebot.

ad 2. In der Gruppe III wird das Dichteniveau des Ausgangswertes sowohl bei den nativen als auch den Kontrastmittelmessungen im CT erreicht. Dieser wellenförmige Verlauf impliziert den Gedanken einer nach dem 10. Applikationstag auftretenden Unwirksamkeit der Steroide. Einerseits erfolgt im Anschluß an die initiale Stoßtherapie eine Dosisminderung, so daß der Wirkspiegel zu diesem Zeitpunkt zu gering sein kann. Andererseits ist als Nebenwirkung besonders bei Dexamethason ein kataboler Effekt (MOESCHLIN, 1976; KAISER, 1977) bekannt. So wird als Folge einer Dauertherapie eine ausgeprägte Hypoproteinämie beschrieben, deren Auswirkungen auf die Blut-Hirn-Schrankenfunktion noch nicht untersucht wurde. Es ist also durchaus denkbar, daß der anfängliche membranstabilisierende Effekt der Steroide im Verlauf infolge dieser Nebenwirkung verloren geht.

ad 3. Prinzipiell führt jede Zunahme solider Geschwulststrukturen zu einem Dichteanstieg (TCHANG, 1977; Mc CULLOUGH, 1979; WENDE, 1980). Verantwortlich dafür ist die Vermehrung zellulärer Strukturen, Zellhyperplasien sowie Cytoplasma-, Chromatin- und Mitosereichtum. Dazu gesellen sich eine vaskuläre Komponente mit Gefäßneubildungen, arteriovenösen Kurzschlüssen und Störungen der Blut-Hirn-Schranke (GADO, 1975 b). Jedoch ergeben qualitative Blastomveränderungen auch eine quantitative Konsequenz, das heißt, eine Vermehrung zellulärer und vaskulärer Tumoreareale ist auch mit einem Geschwulstwachstum verbunden. In den nachfolgend ausgeführten Umfangsmessungen läßt sich aber lediglich bei den Metastasen eine Geschwulstvergrößerung feststellen.

Die Korrelation computertomographisch ermittelter Dichtewerte mit der Pathomorphologie des Tumorgewebes liegt in Einzelfällen und Beispielen extremer Dichteverteilungen vor (TCHANG, 1977; Mc CULLOUGH, 1979). Es fehlen jedoch entsprechenden Beobachtungen veränderter Gewebeskoeffizienten als Therapieeinfluß oder Summation von Geschwulstneubildungen bei gleichzeitiger Tumorregression. Wir wissen aus Einzelbeobachtungen, daß die Zell-

wucherung und Hypervaskularisation zu einer erhöhten Dichte führen, andererseits ein Geschwulstzerfall oder eine Gefäßverödung das Strahlenabsorptionsvermögen schwächen (STEINHOFF, 1977 a; WENDE, 1977). Die Wichtung dieser Teilfaktoren und die Wertigkeit der zellulären gegenüber der vaskulären Komponente für das Ergebnis der Dichtebestimmung bleiben unbekannt.

So kann theoretisch dem hemmenden Einfluß der Steroide auf das Zellwachstum (MEALEY, 1971) eine ausgeprägte Gefäßneubildung gegenüberstehen. In diesem Falle ließe sich vor und nach Kontrastmittelgabe ein Dichteanstieg messen, der die zelluläre Bremswirkung des Cortisons verdeckt. Allerdings ergibt sich bei dieser Überlegung auch die Aufforderung nach einer Volumenzunahme.

Eine diesen theoretischen Überlegungen gegensätzliche Beobachtung machte BOHL (1981). Er fand bei einem Pseudotumor orbitae sowie einem Lymphom des Gehirns nach langer Cortisongabe eine Sklerosierung des Tumors.

Durch die Unterdrückung der mesenchymalen Reaktionen bei Cortisongabe kommt es zu einem Rückgang des granulomatösen Gewebes. Die zelluläre Komponente wird zerstört, übrig bleibt ein bindegewebiges Gerüst. Es tritt keine Gefäßproliferation ein, sondern eine Vernarbung.

BOHL (1981) sieht dies als einen indirekten Cortison-effekt an, da auch unbehandeltes Gewebe vernarben kann.

Den hypodensen Geschwulstarealen ist in der Literatur nur eine geringe Bedeutung geschenkt worden. Diese zystischen Zonen oder mit Gewebstrümmern ausgefüllten Tumorzentren sind nur von sekundärer prognostischer Bedeutung. Auch vermitteln sie auf den Computerbildern einen statischen, unbeeinflußbaren Eindruck.

Die vorliegenden Messungen der vermindert dichten Tumoranteile zeigen jedoch auch nativ Änderungen des Absorptionsverhaltens. Sie verlaufen parallel zur Kurve der hyperdensen Geschwulststrukturen unter Steroidgabe. Ihre Dichtesprünge sind in den zeitlich determinierten CT-Kontrollen allerdings nur so gering, daß eine pathohistologische Aussage einer übergewichtigen Interpretation entspräche.

Bedeutungsvoll für die Beurteilung der Steroidwirkung erscheint dagegen das Dichteverhalten der zystisch-nekrotischen Blastomareale nach Kontrastmittelinjektion. KINGSLEY (1977) sieht bei CT-Untersuchungen zystischer Hirntumoren einen deutlich ausgeprägten Kontrastmittelspiegel innerhalb der Tumorcysten, unabhängig von deren

Histologie. ENZMANN (1979) findet in einem Fall seiner tierexperimentiellen Untersuchungen einen Dichteanstieg im nekrotischen Abszesszentrum nach Kontrastmittelgabe. Allerdings kann bei der geringen Größe der Nekrose diese Anreicherung auch infolge eines " Partialvolumeneffektes " der Abszesskapsel entstanden sein.

Unter Berücksichtigung der Kontrastmittelkinetik und -transportmechanismen ergibt sich die Folgerung, daß ein Kontrastenhancement in einem cystisch-nekrotischem Gebiet allein bei gestörter BHS und einzig als extravasales Kompartiment auftreten kann.

Die Ergebnisse der ausgewerteten hypodensen Tumorareale zeigen bei Beginn der Steroidtherapie eine Kontrastmittelanreicherung von 3 HE. Diese Dichtedifferenz bleibt in den ersten 10 Tagen konstant, danach steigt sie um 6 HE. Es erfolgt also trotz andauernder Steroidgabe eine zunehmende Kontrastmittelextravasation. Daraus läßt sich schließen, daß bei einer langfristigen Cortisonbehandlung die Dichtung der Kapillarläsion nicht mehr gewährleistet ist.

4.4.1.2. Dichtebestimmungen in Abhängigkeit von der Histologie

Die Auswertung der Dichtebestimmungen in Abhängigkeit

von der Histologie ergibt folgendes Absorptionsverhalten:

Die große Zahl der Glioblastome ($n = 18$) beeinflußt besonders die Analyse der Geschwulstmessungen. Aus diesem Grund sind die Kurven der soliden und hypodensen Glioblastombestimmungen mit denen der Tumorgesamtstatistik nahezu identisch.

Die Wachstumszone des Glioblastoms mit vielgestaltigen, mitosereichen Zellen sowie arteriovenösen Gefäßneubildungen zeigt in den ersten 10 Tagen unter Steroidtherapie eine Dichteminderung. Dabei fallen gleichermaßen die Werte der nativen CT-Untersuchungen als auch die nach Kontrastmittelinjektion. Es entsteht dadurch der Eindruck einer gebremsten Tumoraktivität, der durch die steroidbedingte Stabilisierung der Zell- und Basalmembran sowie die Verkleinerung des extravasalen Jodkompartiments verursacht wird.

Vom 10. bis 20. Tag der Cortisonbehandlung erreichen die Dichtewerte des vitalen Glioblastomringes den Ausgangsbefund, eine Steroidwirkung ist nicht mehr feststellbar.

Das Zentrum des Glioblastoms aus Zelldetritus und Fetteinlagerungen (ZÜLCH, 1976) zeigt in der ersten Dekade

der Dexamethasonbehandlung nur eine jeweils 1 HE betragende Minderung der Absorptionsfähigkeit sowie des Kontrastenhancements. Diese Veränderungen liegen im Bereich der Fehlerbreite. Spätere Messungen (Gruppe III) weisen zwar bei den nativen Untersuchungen einen stationären Wert auf, die Kontrastmittelanreicherung beträgt aber 9 HE. Damit wird der Jodaustritt in das nekrotische Gewebszentrum belegt.

Das niedrig maligne, diffus infiltrierende Astrocytom präsentiert im CT ein hypodenses Erscheinungsbild. Dieser verminderten Tumordichte entspricht im histologischen Befund eine zellarme, mikrocystische Geschwulst mit schleimigen Einlagerungen. Zusammen mit der zarten Eigenvaskularisation ist eine wesentliche Beeinflussung der Geschwulst mit Hilfe der Steroidtherapie nicht zu erwarten. So bleibt das Absorptionsvermögen der hypodensen Geschwulst vor und nach Kontrastmittelgabe auf demselben Niveau. Änderungen des Kurvenverlaufs sind dem miterfaßten beiden anaplastischen Astrocytomen anzulasten, deren Absorptionsverhalten dem der Glioblastome entspricht (KAZNER, 1981).

Als ein Vertreter allein solider, knotiger Tumormorpho-
nformation ist in der vorliegenden Fallsammlung das Meningeom anzusehen. Sein Zell-, Faser- und Gefäßreichtum

prädestiniert zu erhöhten Absorptionswerten (ELKE, 1977; WENDE, 1977; BAKER, 1980).

Am Anfang der Kontrolluntersuchungen beträgt die Dichte nativ bereits 52 HE, um nach Kontrastmittelinjektion auf 64 HE zu steigen. Unter Steroidgabe findet man computertomographisch nativ eine stetige Dichteabnahme der Geschwulst bis zu 39 HE. Dagegen erreicht die Kontrastmittelanreicherung während der Cortisontherapie unverändert 68 HE, so daß zwischen der nativ verminderten Absorptionsfähigkeit und dem Kontrastenhancement ein zunehmender Dichtesprung liegt.

Eine Interpretation dieses auseinanderklaffenden Absorptionsverhaltens ist nur bei einer getrennten Wertung der zellulären und der vaskulären Meningeomanteile möglich. Dabei gilt das Meningeom als ein typischer Vertreter einer Geschwulst mit vorwiegend intravasaler Jodkomponente. Die reichhaltige meningeale Gefäßversorgung führt zu einer frühen, der Blutverteilung des Kontrastmittels entsprechenden Anreicherung (STEINHOFF, 1976 b; WIGGLI, 1976; VOLKHARDT, 1977; KAZNER, 1978). Eine Beeinflussung der Tumervaskularisation durch eine Steroidtherapie ist nicht zu erwarten und auch nicht feststellbar.

Dagegen muß ein Einfluß der Cortisontherapie auf der

zellulären Ebene angenommen werden. So ist die Reduktion mesenchymaler Reaktionen sowie die Hemmung der Fibroblastentätigkeit bekannt. (MUTSCHLER, 1975; KAISER, 1977)

Eine Sonderstellung des Dichteverhaltens nehmen die Metastasen ein. Diese hämatogen angesiedelten Tochtergeschwulste mit ausgesprochen anaplastischen Zellformationen zeigen ein unregelmäßiges Absorptionsmuster. Unter Cortisonbehandlung ist keinerlei Effekt auf die vitalen Wachstumszonen erkennbar. Die Tumordichte steigt in den Kontrastmitteluntersuchungen in unregelmäßigen Sprüngen vor und nach KM-Gabe. Die Messungen entsprechen einem unbeeinflußbaren Geschwulstwachstum.

Die Bestimmungen der nekrotischen Zerfallshöhlen lassen einen Dichteabfall am Anfang der Steroidtherapie erkennen. Es finden sich hypodense Werte, die auf eine Verflüssigung des Metastasenzentrums deuten. Welche Rolle dabei die Dexamethasonbehandlung spielen könnte, bleibt jedoch ungewiß. Insbesondere da spätere Messungen völlig chaotische, unlogische Absorptionskoeffizienten ergaben.

4.4.1.3. Zusammenfassung der Dichtebestimmungen

Die computertomographischen Analysen der Geschwulstdichte zeigen in den ersten 10 Tagen der Steroidbehandlung einen Abfall des Absorptionsvermögens. Dieser Effekt ist sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe zu messen.

Der native Kurvenverlauf impliziert eine Abnahme der Gewebeskonsistenz im Tumor. Unter der Voraussetzung einer sofort einsetzenden Steroidwirkung erscheinen zwei Erklärungen dieser zellulären Absorptionsminderung möglich :

1. Die Umverteilung des Blutvolumens vom überproportionalen Tumorbedarf zur Durchflußsteigerung des normalen Hirnparenchyms kann zu einer hypoxischen Schädigung des Geschwulstgewebes führen.
2. Die steroidspezifische Reduktion mesenchymaler Zellbestandteile ergibt ebenfalls ein niedrigeres Absorptionsvermögen.

Der geringe Dichteanstieg nach Kontrastmittelgabe wird erklärbar durch eine Stabilisierung der Membran- und

somit BHS-Funktion.

Bei Fortführung der Steroidtherapie zeigt sich ein Dichteanstieg der Geschwülste sowohl im Nativ- als auch im Kontrastscan. Die Dichte entspricht den Messungen der Ausgangswerte, übersteigt diese sogar. Dieser Kurvenverlauf läßt sich nur durch eine nachlassende Cortisonwirkung erklären. Auf zellulärer Ebene kommt es zur ungebremsen Tumoraktivität oder zum erneuten Wachstum. Dadurch wird die Blut-Hirnschrankenfunktion erneut gestört und es ist eine zunehmende Kontrastmittelextavasation zu messen.

Dieser Steroideffekt kann an den Verlaufsmessungen der Glioblastome deutlich abgelesen werden, bei den niedrig malignen Astrocytomen ist er nur geringfügig ausgeprägt. Die CT-Bestimmungen der Meningeome lassen eine protrahierte Verarmung an Zellreichtum und Faserstrukturen annehmen, die vaskuläre Versorgung der meningealen Tumoren wird jedoch durch die Steroide nicht beeinflusst. Ohne nachweisbare Cortisonwirkung stellen sich die Verlaufskurven der Metastasen dar.

4.4.2. Flächenbestimmungen

4.4.2.1. allgemein

An Kulturen menschlicher Glioblastomzellen weist MEALEY (1971) nach, daß eine hohe, zum Teil toxische Steroidkonzentration eine Wachstumshemmung sowie einen unspezifischen cytotoxischen Schaden verursacht. Zu gleichen Ergebnissen gelangen GABOUREL (1962), KOTSILIMBAS (1967) und WILSON (1972). Sie finden tierexperimentell unter Cortisongabe eine Verlangsamung der Tumorverdopplungszeit. Ursächlich wird für diesen wachstumshemmenden Effekt ein gestörter Glucosemetabolismus (MEALEY jr. 1971) sowie eine verzögerte Proteinsynthese verantwortlich gemacht (GABOUREL, 1962).

4.4.2.2. eigene Ergebnisse

Die Flächenbestimmungen der Hirntumoren in der repräsentativen CT-Schicht ergibt einen Ausgangswert von 10 cm^2 . Diese Größenbestimmung kann nach einer 20-tägigen Dexamethasontherapie unverändert erhoben werden. Die in der Gruppe IV angeführte Verkleinerung der Geschwulst auf eine mittlere Fläche von 7 cm^2 entbehrt der Aussagekraft, da diese Messung auf einer geringen Fallzahl beruht. Dabei liegen hauptsächlich

die computertomographischen Verlaufsbeobachtungen mit mehr als 20 Tagen Steroidtherapie von primär kleinen Tumoren vor, da die größeren und klinisch bösartiger wirkenden Blastome frühzeitig kurativ behandelt werden.

4.4.2.3. Abhängigkeit von der Histologie

Bei den Glioblastomen läßt sich der wachstumshemmende Effekt der Cortisonbehandlung für die ersten 10 Tage nachweisen. In diesem Zeitraum verkleinert sich das Blastom im Mittel um 1 cm^2 . Anschließend erfolgt ein, wenn auch geringes Wachstum, so daß nach 20 Tagen Steroidtherapie die Flächenausdehnung der Glioblastome die Ausgangsgröße übertrifft. Als Gründe für das Tumorstadium können folgende Faktoren diskutiert werden :

1. Nachlassende Cortisonwirkung.
2. Die Dauermedikation erreicht nicht die zur Zellhemmung notwendige Konzentration (MEALEY, 1971).
3. Die maligne Wachstumspotenz der Geschwulstzellen übertrifft die Hemmschwelle.

Die Verlaufsbeobachtungen der Astrocytome ergibt zwar am Anfang der Steroidtherapie einen leichten Anstieg der Flächenausdehnung des Tumors, insgesamt läßt sich

jedoch eine Regression um 1 cm^2 feststellen. Diese Unebenheit des Kurvenverlaufs verdeutlicht die Schwierigkeiten, das infiltrierende Tumorstadium gegenüber dem perifokalen Ödem abzugrenzen (WENDE, 1977).

Das Meningeom zeigt nach 5 bis 9 Tagen Dexamethasontherapie eine Verkleinerung um 1 cm^2 bei einer Ausgangsbestimmung von 10 cm^2 . Nach 20-tägiger Behandlung erreicht die Geschwulst 12 cm^2 Flächenausdehnung. Legt man diesen Kontrolluntersuchungen die Beobachtungen über das geringe Wachstum gutartiger Meningeome zugrunde (ZÜLCH, 1979; KAZNER, 1981), so kann ein wesentlicher Steroideffekt nicht ermittelt werden.

Die Größenbestimmungen der Metastasen weisen einen sinusförmigen Kurvenverlauf auf, wobei die Tumorausdehnung sich fast verdoppelt. Es kann zu keinem Zeitpunkt ein wachstumshemmender Effekt der Steroide nachgewiesen werden.

4.4.2.4. Zusammenfassung der Flächenbestimmungen

Die tierexperimentell gefundene Hemmung der Tumordopplungszeit und Verzögerung des Geschwulstwachstums unter Steroidgabe läßt sich in unserem

Krankengut nur zum Teil nachweisen. Die computertomographischen Messungen belegen allgemein im Rahmen der Dexamethasonbehandlung eine stationäre Ausdehnung der Hirntumoren.

Dieser Effekt ist jedoch bei den einzelnen Geschwulstarten hinsichtlich des Umfangs und der Dauer unterschiedlich ausgeprägt. Bei den Glioblastomen überwiegt nach einer anfänglichen Suppression wiederum der Wachstumsreiz. Die Astrocytome zeigen am Ende des Beobachtungszeitraumes keine Verzögerung. Bei den Meningeomen findet man eine geringfügige Verkleinerung in der ersten Behandlungsdekade. Nachfolgend ergeben die CT-Kontrollen einen größeren Tumorumfang. Die Metastasen zeigen schließlich keinerlei Einwirkung unter Steroidgabe. Ihre Wachstumspotenz bleibt unbremst.

4.5. Hirnoedem

4.5.1. Definition und Einteilung

FISHMAN (1975) definierte Hirnoedem als Vergrößerung des Hirnvolumens auf Grund eines Anstiegs des Wassergehalts. (Das normale Gehirn besteht zu 80 % aus Wasser, in der grauen Substanz mehr als in der weißen. Wie Inulinmessungen ergaben, kann der Inulinraum als Maß des extrazellulären Raums des Gehirns gelten. Dieser beträgt 15 - 20 % (FISHMAN, 1975)).

Das vergrößerte Hirnvolumen verursacht mehr oder weniger gravierende neurologische Symptome als Zeichen der gestörten Hirnfunktion (BAETHMANN, 1979). FISHMAN (1975) wies weiter darauf hin, daß das Hirnoedem ein komplexer Vorgang ist, der nicht nur auf einer einzigen pathologischen Veränderung beruht.

RANSCHOFF (1972) vertrat die Meinung, daß das Hirnoedem, unabhängig vom auslösenden Agens, immer das gleiche Erscheinungsbild habe, was (mit der Einschränkung der Unterteilung, siehe unten) auch BAETHMANN (1979) bestätigte.

FISHMAN (1975) unterschied drei, KLATZO (1967) und

BAETHMANN (1979) zwei Formen des Hirnoedems: das vasogene und cytotoxische als Hauptformen sowie das interstitielle Hirnoedem (beim obstruktiven Hydrocephalus).

Die beiden Hauptformen sind selten alleine anzutreffen, sondern gehen, je nach auslösender pathologischer Veränderung, fast immer eine Kombination ein (BAETHMANN, 1979).

4.5.2. pathologisch-anatomische Befunde

Pathologisch-anatomisch ist beim vasogenen Hirnoedem das charakteristische Substrat die erhöhte Membranpermeabilität der Kapillarendothelzellen mit geöffneten "tight-junctions" (FISHMAN, 1975; BAETHMANN, 1979). Das Oedem breitet sich infolge degenerierter Axone und damit verbundener Schwächung der Strukturintegrität der weißen Substanz von einer Cortexregion in andere cortikale Bezirke aus (CAVENESS, 1978).

Beim cytotoxischen Hirnoedem ist die Kapillarpermeabilität auch gegenüber größeren Molekülen gewöhnlich nicht beeinträchtigt (FISHMAN, 1975; BAETHMANN, 1979). Hier sind alle zellulären Elemente des Gehirns (Neurone,

Glia, Astrocyten, Endothelzellen) oedematös geschwollen, was zu einer Verkleinerung des EZR und zum Zelluntergang führt (FISHMAN, 1975).

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von SCHRÖDER (1965) zeigten beim traumatisch bedingten Hirnoedem drei Erscheinungsformen: die perikapilläre, periganglionäre und generalisierte Astrocytenschwellung. Die mäßige Astrocytenschwellung als 1. Phase des Hirnoedems ist charakterisiert durch eine zentrifugale Ausbreitung sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz. Sie beginnt in der Nachbarschaft der Kapillaren und führt zu einer langsamen Vergrößerung des EZR.

Die 2. Phase ist charakterisiert durch massive Astrocytenschwellung, Membranruptur und massive Erweiterung und Flüssigkeitsfüllung des EZR (LITTLE, 1976). Veränderungen an der zentralen Nervenfasern (Lückenbildung, Aufsplitterung der einzelnen Markscheidenlamellen, progressive Auftreibung und regressive Schwellung der Axone) treten in Abhängigkeit vom Grad und Zeitpunkt der Gewebeschädigung auf (SCHRÖDER, 1965). Außerdem besteht eine reziproke Beziehung zwischen Neuronen und Astrocyten, da in der Nachbarschaft geschrumpfter Neurone Palisaden von aufgeblähten Astrocyten zu sehen sind. Dagegen findet

man fast nie untergehende geschwollene Neurone in der Nachbarschaft geschwollener Astrocyten (LITTLE, 1976).

CAVENESE (1978) fand verschiedene Gefäßveränderungen beim vasogenen Hirnoedem. Neben dem Verlust der Kapillarendothelzellen fand er abnorme Endothelzellproliferationen, eine verdickte Basalmembran sowie Mikroaneurysmen und Teleangiectasien, was alles zum Verlust der Schrankenfunktion führte. Er konnte auch in der grauen Substanz eine Oberflächenzunahme durch erhöhtes Volumen im Vergleich zur kontralateralen Hemisphäre beobachten.

4.5.3. pathophysiologische Befunde

Die oben angeführten Beobachtungen hängen offenbar mit dem erheblichen K^+ -Anstieg im EZR zusammen, der beim Zelluntergang gesehen wird (LITTLE, 1976). KLATZO (1961) fand nach Einwirkung ionisierender Strahlen vermehrt Glykogen in den Gliazellen. Er vermutete, daß dieses nach dem Zusammenbruch des proteingebundenen Gewebsglykogens mittels Pinocytose in die Gliazelle gelangt.

Auch FRANKE (1978) fand, ebenfalls nach Einwirkung ionisierender Strahlen, primär einen transzellulären Flüssigkeitstransport und perikapilläre Gliaschwellung.

Gleichzeitig mit dem Hydrops konnte er, als Zeichen des gestörten Kohlehydratstoffwechsels, Glykogen in der Gliazelle nachweisen. Durch das Platzen der Gliamembran kommt es zum Austritt von Glykogen, damit zur Vergrößerung des EZR und nachfolgend zur Dekompensation des Markscheidengefüges und entsprechender Störung des Erregungsablaufes.

FUJIMOTO (1976) sprach nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen von einer "Energiekrise" und machte einen erhöhten Pinocytentransport durch das Endothel für die herabgesetzte Permeabilität der BHS verantwortlich.

4.5.4. pathochemische Befunde

Die normale interstitielle Flüssigkeit des Hirngewebes entspricht dem Liquor. Sie ist praktisch eiweißfrei, in der Elektrolytkonzentration aber vom Plasma verschieden (BAETHMANN, 1979).

Die Oedemflüssigkeit entspricht dagegen einem Plasmafiltrat (PAPPIUS, 1963; BAETHMANN, 1979). Ihr Albumingehalt ist gegenüber dem des Serums erniedrigt, gegenüber dem des Liquors aber erhöht (BAETHMANN, 1979).

Als wichtigste Elektrolytverschiebung im Vergleich zum Serum ist der Na^+ -Abfall und der K^+ -Anstieg in der Oedemflüssigkeit zu nennen (PAPPIUS, 1963; SPATZ, 1976; KUWASHIMA, 1976; BAETHMANN, 1979; HOSSMANN, 1979).

Eine Vielzahl von toxischen Agentien kann weiter zur erhöhten Membranpermeabilität der Gliazellen, unter anderem für Na^+ -Ionen, führen, Diese sind normalerweise für die extrazelluläre Homöostase verantwortlich (BAETHMANN, 1979). Es kommt zum Zusammenbruch der Na^+ -Pumpe (SPATZ, 1976), so daß die Gliazelle infolge Na^+ - und damit Wassereinstrom hydropisch schwillt.

Neben exogenen Toxinen sollen einige potentiell toxische Agentien genannt werden:

1. Plasmaproteine: Infolge des erhöhten Proteingehalts der Oedemflüssigkeit muß man davon ausgehen, daß es zur Abspaltung von möglicherweise hochwirksamen neurotoxischen Peptiden (zum Beispiel Bradykinin, Angiotensin) kommen kann. EEG-Veränderungen im Gehirn von Katzen, die nicht mit den Elektrolytverschiebungen zu erklären sind, werden von HOSSMANN (1979) mit einer möglichen neuronalen Inkorporation von Serumproteinen erklärt.

2. freie Fettsäuren: Der Gehalt an freien Fettsäuren ist in der Oedemflüssigkeit deutlich höher als in der normalen interstitiellen Flüssigkeit (BAETHMANN, 1979). Diese können zur Schwellung von Zellelementen führen (BAETHMANN, 1977 b) und haben potentiell neurotoxische Eigenschaften (KUWASHIMA, 1976). BAZAN (1979) fand nach kurzer Ischämie eine auffallend hohe Konzentration an freien Fettsäuren, deren Produktionsrate vergleichbar ist der, die man im Fettgewebe unter maximaler hormoneller Stimulation beobachtet.
3. Gewebsnekrosen: Nekrotisches Gewebe zerfällt autolytisch, was ebenfalls zur Freisetzung toxischer lysosomaler Enzyme führt (BAETHMANN, 1979). SPATZ (1976) konnte zeigen, daß sie das Hirnoedem jederzeit verschlimmern können.
4. Aminosäuren: Auch die, zum Teil neuropharmakologisch aktiven, Aminosäuren (Glutamat, Aspartat) (PERRY, 1961) sind infolge der Eigenschaft eines Plasmafiltrats im Hirnoedem in höherer Konzentration vorhanden als im Liquor und haben potentiell toxische Wirkungen auf die Gliazelle (BAETHMANN, 1979). Zumal, wie BOOZ (1977) nachweisen konnte, im Hirnoedem die Resorption der Aminosäuren durch

die Ependymzelle breitflächiger, ungleichmäßig und zeitlich verzögert stattfindet.

Alle diese Veränderungen werden durch einen Zusammenbruch des aktiven Ionentransportes an der Zellmembran hervorgerufen. Ursache hierfür ist, neben den oben erwähnten Vorgängen, ein Abfall der energiereichen Phosphate. Der Anstieg der freien Fettsäuren und Aminosäuren hemmt die oxydative Phosphorylierung der Mitochondrien. Es kommt zum Energiezusammenbruch der Elektrolytverschiebung und somit zum Oedem (KUWASHIMA, 1976; SPATZ, 1976; FUJIMOTO, 1976; BAETHMANN, 1979).

4.5.5. Veränderungen des r-CBF

REULEN (1972) fand bei Untersuchungen der regionalen Hirndurchblutung (r-CBF) im perifokalen Hirnoedem des Menschen eine deutliche Erniedrigung derselben. Als Ursache hierfür sah er den verminderten PCO_2 (arteriell) an, hervorgerufen durch einen deutlich erhöhten Wassergehalt der perifokalen weißen Substanz. Auch HOSSMANN (1979) machte die Volumenvermehrung, nicht den Gefäßwiderstand für die herabgesetzte Hirndurchblutung verantwortlich.

4.5.6. Erscheinungsbild im CT

Im CT stellt das Hirnoedem sich als Zone verminderter Dichte hauptsächlich in der weißen Substanz dar. Die Röntgenstrahlenabsorption ist neben der Schichtdicke und -dichte abhängig von der Konzentration von Elementen mit hohem Atomgewicht (HOUNSFIELD, 1973; LANKSCH, 1976; RAYBOUD, 1980; WENDE, 1980). Daraus folgt, daß der Wassergehalt des Gehirns einen Einfluß auf die Gewebisdichte hat und Zonen verminderter Dichte als die Gewebisdichte des Gehirns im CT am häufigsten dem Hirnoedem entsprechen (LANKSCH, 1976 a).

LANKSCH (1976 b) teilt das Hirnoedem in drei verschiedene Schweregrade ein:

- Grad I : Zone verminderter Dichte 2 cm um den Fokus
- Grad II : Zone verminderter Dichte im Bereich der halben Hemisphäre
- Grad III : Zone verminderter Dichte größer als die halbe Hemisphäre

Außerdem weist er auf die verschiedenen Erscheinungsformen des perifokalen Tumoroedems in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsion hin: trichterförmig im Frontal-, fingerförmig im Temporal- und Occipitalbereich.

Weiterhin ist zu beachten, daß erst ein Schwellenwert der minimalsten Veränderung des Wassergehalts um 3 % zu einem Dichteunterschied von 1 HE (HOUNSFIELD-Einheit) im CT führt. Man muß annehmen, daß dieser Schwellenwert um das etwa 3-fache höher sein muß, um auf dem Bildschirm (respektive Polaroidbild) sichtbar zu werden (LANKSCH, 1976 a).

Die Darstellbarkeit des Oedems im CT ist zudem noch abhängig vom Lipidgehalt des Gewebes, der möglichst konstant bleiben sollte. Denn sowohl ein hoher Lipidgehalt als auch ein hoher Wassergehalt führen zu einer Dichteminderung (DETTINGER, 1976). Das heißt, ein niedriger Lipidgehalt bei gleichzeitig hohem Wassergehalt vermindert die Erkennbarkeit des Oedems im CT (LANKSCH, 1976 b).

4.5.7. eigene Ergebnisse

4.5.7.1. allgemein (siehe Abbildung 3, Tabelle 2)

Die klinisch bedeutsame Verkleinerung des Hirnoedems (REULEN, 1972; FISHMAN, 1975; FLETCHER, 1975) läßt sich auch in unserem Kranken- und Untersuchungsgut nachweisen. Zwar ist innerhalb der ersten 10 Tage der Steroidbehandlung nur ein Rückgang um 1 cm^2 nachzuweisen, jedoch kommt es mit andauernder Decadrontherapie zu einer weiteren kontinuierlichen Verkleinerung der Oedemausbreitung von

20 cm² auf 14 cm², was einer Reduktion um 70 % entspricht.

Dabei ist auffallend, daß in unserem Krankengut erst eine länger dauernde Dexamethasontherapie zur Verkleinerung des im CT nachweisbaren Oedems führt. Dies steht im Widerspruch zur klinischen Besserung des Zustandes des Patienten (REULEN, 1972; DEMOPOULOS, 1973; FISHMAN, 1975; FLETCHER, 1975).

4.5.7.2. Abhängigkeit von der Histologie

Bei den Glioblastomen kommt es in den ersten 10 Tagen zu einer geringen Oedemabnahme um 1 cm², nach 10 - 20 Tagen der Therapie jedoch zu einer Zunahme der Oedemausdehnung um 2 cm². Erst nach mehr als 20 Tagen läßt sich eine Verkleinerung um 6 cm² gegenüber der Primärausdehnung feststellen. Hier lagen jedoch nur n = 3 Fälle zur Auswertung vor.

Bei den Astrocytomen ist eine Verkleinerung der Gesamtläsion zu beobachten. Da wir eine annähernd stationäre Tumorausdehnung annehmen, ist diese Verkleinerung auf den Rückgang des Oedems zurückzuführen.

Auch die hypodensen Areale, die die Meningeome umgeben,

zeigen in den ersten 10 Tagen eine deutliche Zunahme um 3 cm^2 , um dann bei einer Therapiedauer von 10 - 20 Tagen um 8 cm^2 (= 62 %) kleiner zu werden. Diese Interpretation wird erschwert durch die Ungewißheit, inwieweit dieser hypodense Randsaum

- a) einem erweiterten Arachnoidalraum,
- b) einem durch Tumordruck atrophisch oder nekrotisch gewordenem Hirnparenchym (SIGEL, 1976) oder
- c) eigentlichem perifokalen Tumoroedem (GRUMME, 1976; LANKSCH, 1976 a) entspricht.

Lediglich bei den Metastasen läßt sich eine eindrucksvolle Oedemreduzierung durch Dexamethasongabe beobachten. Hier ist das Ausmaß des Oedems erheblich, wird doch das enorme Hirnoedem bei kleinem Herd von einigen Autoren als geradezu pathognomonisch für Hirnmetastasen gewertet (GRUMME, 1976; STEINHOFF, 1976 b; ELKE, 1977; WENDE, 1977; KAZNER, 1981).

4.5.7.3. Zusammenfassung der Hirnoedemmessungen

Auffallend ist auch hier eine zweizeitige Steroidwirkung. In den ersten 10 Tagen läßt sich allgemein nur ein geringer Oedemrückgang, nach mehr als 10 Tagen Steroidtherapie eine stärkere Reduktion verzeichnen. Nach BAETHMANN (1979) liegt stets eine Kombination von vasogenem und cytoto-

xischem Hirnoedem vor. Die Dexamethasonwirkung wird vorwiegend beobachtet beim vasogenen Hirnoedem, eine deutliche Wirkung auf das cytotoxische Oedem läßt sich nicht nachweisen (FISHMAN, 1975). Als Prototyp des vasogenen Hirnoedems wird das durch Metastasen verursachte angegeben (REULEN, 1972; FISHMAN, 1975; BAETHMANN, 1979, DRAYER, 1979).

Auch in unserer Studie läßt sich eine prompte " Antwort " auf die Steroidtherapie durch deutliche Verkleinerung des perifokalen Oedems bei Metastasen nachweisen.

Die verzögerte Wirkung der Steroide bei den durch primäre Hirntumoren ausgelösten perifokalen Oedemen läßt die Vermutung zu, daß die cytotoxische Komponente einen weitaus größeren Anteil am perifokalen Hirnoedem hat als bisher vermutet. Offensichtlich ist also die membranstabilisierende Wirkung infolge eines Überwiegens der cytotoxischen Komponente solange unterdrückt, bis diese sich stabilisiert hat.

Weiterhin ist auch die mögliche Steroidwirkung auf den Lipidgehalt des Hirnoedems zu diskutieren (OETTINGER, 1976). Wird dieser durch kurzfristige Steroidgabe erhöht, so kann eine zunehmende Reduktion des Gewebewassergehalts ausgeglichen, eine fehlende Reduktion vorgetäuscht werden.

4.6. Parenchymmessungen .

Die kontralateral der Hirnläsion durchgeführten Bestimmungen der Parenchymdichte verfolgten das Ziel, einen möglichen Steroideffekt am unbeteiligten Hirngewebe zu überprüfen.

Ein Vergleich unserer Meßergebnisse ergab eine Übereinstimmung mit den von GADO (1980) gefundenen Absorptionswerten, die insgesamt höher lagen als die von ARIMITSU (1977) veröffentlichten.

Bei unseren Parenchymmessungen, in Abhängigkeit von der Dauer der Steroidtherapie, lassen sich jedoch geringe Dichteschwankungen finden, die noch im Rahmen der Fehlerbreite liegen. Sie sind vorwiegend im Bereich der Rinde nachweisbar. Hier zeigt sich sowohl in den ersten 10 Tagen als auch nach 20 Tagen ein Anstieg um 1 HE, bei länger anhaltender Steroidgabe ist wiederum ein Abfall um 1 HE zu verzeichnen.

Im Markbereich ist dagegen eine Konstanz der Absorptionskoeffizienten von 34 HE nachzuweisen.

Es läßt sich demnach in unserem Krankengut kein Einfluß der Steroide auf das gesunde Hirnparenchym nachvollziehen.

5. abschließende Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit verfolgt den Zweck, auf der Basis computertomographischer Messungen den Einfluß der Steroidtherapie auf die Struktur der Hirntumoren, ihr perifokales Oedem sowie das unbeteiligte Hirngewebe zu überprüfen.

Dazu werden die CT-Verlaufskontrollen von $n = 37$ Patienten zeitnormiert zu der Steroidbehandlung analysiert. Die Auswahl des Krankengutes erfolgt nach folgenden Kriterien :

- Bei allen Patienten ist die Geschwulst histologisch oder klinisch-neuroradiologisch verifiziert.
- Es liegen im Verlauf repräsentative Schichten der CT-Untersuchungen vor und nach Kontrastmittelgabe, in identischen Schnittebenen und mit dem größtmöglichen Tumor- und Oedemumfang vor.
- Der Untersuchungszeitraum umfaßt eine langfristige Steroidbehandlung.

Im ersten Abschnitt der Arbeit werden die computertomographischen Meßverfahren sowie die statistische Auswertung vorgestellt. Daran anschließende Aussagen sollen die gegenseitige Beeinflußbarkeit cerebraler

Strukturinhalte durch die Blut-Hirn-Schrankenstörung, Kontrastmittelkinetik und den Steroideffekt darlegen.

Der zweite Teil analysiert die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen, ohne daß auf vergleichbar ausführliche Literaturangaben zurückgegriffen werden kann.

Hier läßt sich in der Gesamtstatistik der Hirntumoren innerhalb der ersten 10 Tage der Steroidbehandlung bei den soliden Geschwulstanteilen ein Dichteabfall zeigen.

Im Nativscan läßt sich dieses verminderte Absorptionsvermögen erklären durch eine Verminderung der Geschwulstkonsistenz, entweder infolge einer Reduktion mesenchymaler Zellbestandteile oder infolge einer hypoxischen Zellschädigung.

Die verminderte Dichte nach Kontrastmittelgabe spiegelt die steroidbedingte Membranstabilisierung und damit die Reduktion der extrazellulären und extravasalen Plasmaexsudate wider.

Die cystisch-nekrotischen Blastomanteile weisen in diesem Zeitraum keine wesentlichen Dichteänderungen auf.

Die Geschwulstgröße zeigt sich entsprechend dem tier-experimentell gefundenen Cortisoneffekt der Wachstums-hemmung stationär. Das perifokale Oedem weist in diesem Zeitraum nur eine geringe Reduktion auf.

Vom 10. bis 20. Tag der Steroidtherapie läßt sich die bisher bekannte Medikamentenwirkung auf den Tumor nicht mehr so deutlich nachweisen.

Das Absorptionsvermögen der soliden Blastomanteile erreicht und übersteigt die bei Behandlungsbeginn erhobenen Werte. Neben einer möglichen zellulären Vermehrung der Blastomanteile ist dafür wahrscheinlich aber auch eine Vernarbung derselben verantwortlich zu machen.

In den cystisch-nekrotischen Tumorarealen findet man zu diesem Zeitpunkt eine Kontrastmittelanreicherung, die eine zunehmende Kontrastmittelextravasation als Folge der BHS-Störung belegen. Die Ausdehnung der Hirntumoren ist weiterhin unverändert zu messen. Demnach hält generell unter Steroidgabe der hemmende Effekt an. Die Ausdehnung des perifokalen Oedems nimmt in diesem Beobachtungszeitraum weiter ab. Die insgesamt verzögerte Steroidwirkung auf das Hirnoedem legt die Vermutung nahe, daß nicht allein der Steroideinfluß auf das vasogene

Oedem von entscheidender Bedeutung ist, sondern daß die cytotoxische Komponente am Hirnoedem größer ist als bisher angenommen.

Von diesem Verlaufsschema lassen sich, in Abhängigkeit von der Geschwulstart, Abweichungen konstatieren:

Dabei kann beim malignen Glioblastom ein ausgeprägter Steroideffekt in den ersten Behandlungstagen mit einer deutlichen Dichteabnahme und Geschwulstverkleinerung festgestellt werden. Aber bereits nach dem 10. Tag verliert sich die Steroidwirkung und es überwiegt die bösartige Wachstumstendenz der Glioblastome.

Das niedrig maligne Astrocytom weist nur eine diskrete Cortisonbeeinflußbarkeit auf. Die Veränderungen sind nur gering ausgeprägt und überschreiten nicht die Meßfehlergrenze. Abweichungen von der summarischen Verlaufsbetrachtung bestehen nicht.

Die computertomographische Analyse der Meningeome zeigt unter der Cortisongabe eine auffällige Diskrepanz zwischen den nativen Dichtemessungen und dem Absorptionswert nach Kontrastmittelgabe. Erstere zeigen bis zum 20. Behandlungstag einen Abfall um 13 HE, während das Kon-

trastenhancement auf einem hohen Niveau bleibt. Der Befund wird durch die den Steroiden zugeschriebene Verminderung des Zell- und Faserreichtums erklärt. Die meningeale Geschwulstvaskularisation erscheint unbeeinflussbar.

Die Hirnmetastasen demonstrieren in den vorliegenden CT-Untersuchungen ein willkürliches Dichte- und Größenverhalten. Eine Steroidwirkung läßt sich weder an den soliden noch an den nekrotischen Tumoranteilen noch hinsichtlich der Flächenausdehnung feststellen. Dagegen ist die Verringerung des perifokalen Oedems am ausgeprägtesten und am langdauerndsten.

Die Dichtemessungen am normalen Hirnparenchym schließlich lassen keinen Steroideinfluß erkennen.

Tabelle 1 (alle Tumoren n = 37)

	1. CT-Untersuchung Anzahl HE-Einh. (cm)	2. CT-Untersuchung Anzahl HE-Einh. (cm)	3. CT-Untersuchung Anzahl HE-Einh. (cm)
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	$\emptyset$ KM-maxi/Stand.abw. $\emptyset$ KM-mini/Stand.abw. $\emptyset$ KM-maxi 10% / 90% $\emptyset$ KM-mini 10% / 90%	n = 33 n = 15 29/45 18/32	n = 9 n = 2 36/5 22/6 29/43 15/29
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	+ KM-maxi/Stand.abw. + KM-mini/Stand.abw. + KM-maxi 10% / 90% + KM-mini 10% / 90%	n = 34 n = 14 47/6 28/5 37/56 21/35	n = 11 n = 3 47/6 28/6 36/55 19/35
arithm. Mittel der mittleren Werte $\bar{x}$	$\emptyset$ KM-maxi $\emptyset$ KM-mini + KM-maxi + KM-mini	37 25 46 27	35 22 45 27
arithm. Mittel der mittleren Dichte von	Rinde Mark	42 34	42 35
arithm. Mittel d.mittl.Oedem. + KM		n = 37 23	n = 11 21
arithm. Mittel der mittleren Fläche von	Tumor {gr./kl. Fl. Oedem { " " " Gesamt(" " "	n = 37 n = 37 n = 37 10(2/36) 18(4/38) 28(9/59)	n = 11 n = 11 n = 11 9(2/13) 19(9/29) 28(11/41)

Tabelle 2 (alle Tumoren n = 37)

	I. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	II. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	III. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	IV. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	$\left\{ \begin{array}{l} \emptyset \text{ KM-maxi/Stand.abw.} \\ \emptyset \text{ KM-mini/Stand.abw.} \\ \emptyset \text{ KM-maxi 10\%/90\%} \\ \emptyset \text{ KM-mini 10\%/90\%} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 29 \text{ 38/6} \\ n = 10 \text{ 22/5} \\ n = 29/46 \\ n = 16/30 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 13 \text{ 33/5} \\ n = 5 \text{ 21/5} \\ n = 26/40 \\ n = 13/28 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 12 \text{ 38/6} \\ n = 5 \text{ 24/4} \\ n = 31/47 \\ n = 19/31 \end{array} \right.$
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	$\left\{ \begin{array}{l} + \text{ KM-maxi/Stand.abw.} \\ + \text{ KM-mini/Stand.abw.} \\ + \text{ KM-maxi 10\%/90\%} \\ + \text{ KM-mini 10\%/90\%} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 28 \text{ 47/6} \\ n = 9 \text{ 25/5} \\ n = 38/55 \\ n = 18/32 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 15 \text{ 44/6} \\ n = 6 \text{ 24/5} \\ n = 35/53 \\ n = 16/31 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 8 \text{ 52/7} \\ n = 4 \text{ 29/5} \\ n = 43/62 \\ n = 21/36 \end{array} \right.$
arithm. Mittel der mittleren Werte $\bar{x}$	$\left\{ \begin{array}{l} \emptyset \text{ KM-maxi} \\ \emptyset \text{ KM-mini} \\ + \text{ KM-maxi} \\ + \text{ KM-mini} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 37 \\ 21 \\ 47 \\ 24 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 33 \\ 23 \\ 43 \\ 23 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 37 \\ 25 \\ 49 \\ 30 \end{array} \right.$
arithm. Mittel der mittleren Dichte von	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Rinde} \\ \text{Mark} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 14 \text{ 42} \\ n = 14 \text{ 34} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 14 \text{ 43} \\ n = 14 \text{ 35} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 8 \text{ 42} \\ n = 8 \text{ 34} \end{array} \right.$
arithm. Mittel d. mittl. Oedemd. + KM		n = 15 23	n = 14 24	n = 8 25
arithm. Mittel der mittleren Fläche von	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Tumor (gr./kl. Fl.)} \\ \text{Oedem (" ")} \\ \text{Gesamt (" ")} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 27 \text{ 10(2/33)} \\ n = 27 \text{ 20(3/39)} \\ n = 31 \text{ 30(5/57)} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 12 \text{ 10(2/21)} \\ n = 12 \text{ 19(7/29)} \\ n = 15 \text{ 29(10/41)} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} n = 8 \text{ 7(2/19)} \\ n = 8 \text{ 14(6/31)} \\ n = 8 \text{ 21(10/34)} \end{array} \right.$

Tabelle 3 (Glioblastome n = 18)

	I. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	II. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	III. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	IV. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)
arithm. Mittel } der mittleren } Tumordichte }	Ø KM-maxi/Stand.abw. Ø KM-mini/Stand.abw. Ø KM-maxi 10% - 90% Ø KM-mini 10% - 90%	n = 7 32/5 n = 4 24/5 25/39 15/30	n = 7 39/6 n = 4 24/5 31/48 19/31	n = 3 55/6 n = 3 27/5 48/63 22/34
arithm. Mittel } der mittleren } Tumordichte }	+ KM-maxi/Stand.abw. + KM-mini/Stand.abw. + KM-maxi 10% - 90% + KM-mini 10% - 90%	n = 7 41/6 n = 4 25/6 31/49 17/33	n = 7 50/6 n = 3 33/5 41/59 27/42	n = 3 61/6 n = 3 31/4 53/69 25/37
arithm. Mittel } der mittleren } Werte $\bar{X}$ }	Ø KM-maxi Ø KM-mini + KM-maxi + KM-mini	31 22 40 24	38 24 49 33	55 27 61 31
arithm. Mittel } der mittleren } Flächen von }	Tumor {gr./kl. Fl.} Ödem { " " " Gesamt { " " "	n = 6 11(5/21) n = 6 19(11/25) n = 7 30(19/38)	n = 7 13(2/36) n = 7 22(12/38) n = 7 35(14/59)	n = 3 8(7/10) n = 3 14(10/19) n = 3 22(20/26)

Tabelle 4 (Astrocytome n = 6)

	I. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	II. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	III. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	n = 6 23/5 17/31	n = 3 22/5 16/28	n = 1 35/5 29/43
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	n = 5 32/6 23/40	n = 3 24/4 18/30	n = 1 37/5 30/43
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	n = 3 23 31	23 24	34 36
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	n = 3 11(3/16) n = 3 18(9/26) n = 6 29(12/45)	n = 1 12 n = 1 19 n = 3 31(22/41)	n = 1 10 n = 1 6 n = 2 16(13/18)

Tabelle 5 (Meningeome $n = 3$)

I. Gruppe		II. Gruppe		III. Gruppe	
Anz.	HE-Einh. (cm)	Anz.	HE-Einh. (cm)	Anz.	HE-Einh. (cm)
n = 3	52/7 40/61	n = 1	48/6 40/56	n = 1	39/6 30/47
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	$\emptyset$ KM-maxi/Stand.abw. $\emptyset$ KM-mini 10% - 90%	n = 2	68/6 60/79	n = 2	68/8 56/78
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	+ KM-maxi/Stand.abw. + KM-mini 10% - 90%	n = 3	52 63	n = 2	36 68
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	$\emptyset$ KM-maxi + KM-mini	n = 3	10(6/15) 21(4/30) 31(19/40)	n = 2	9(7/10) 24(24/24) 33(31/34)
arithm. Mittel der mittleren Flächen von	Tumor { gr./kl. Fl. } Oedem { " " " } Gesamt { " " " }	n = 3	10(6/15) 21(4/30) 31(19/40)	n = 2	12(7/17) 13(6/20) 25(23/27)

Tabelle 6 (METASTASEN n = 88)

			I. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	II. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	III. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)	IV. Gruppe Anz. HE-Einh. (cm)
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	} KM-maxi/Stand.abw. } KM-mini/Stand.abw. } KM-maxi 10% - 90% } KM-mini 10% - 90%		n = 6 41/7	n = 3 42/6	n = 2 45/6	n = 4 41/7
			n = 1 21/5	n = 1 12/5	n = 1 25/4	n = 1 21/7
			30/50	35/50	37/53	31/50
			15/29	3/19	19/31	11/30
arithm. Mittel der mittleren Tumordichte	} KM-maxi/Stand.abw. } KM-mini/Stand.abw. } KM-maxi 10% - 90% } KM-mini 10% - 90%		n = 5 45/6	n = 3 55/7	n = 2 51/7	n = 4 47/8
			n = 1 32/4	n = 1 13/6	n = 1 21/2	n = 1 21/7
			36/54	45/67	41/58	38/58
			27/38	5/21	18/25	10/32
arithm. Mittel der mittleren Werte $\bar{x}$	} KM-maxi } KM-mini } KM-maxi } KM-mini		41	42	44	40
			21	21	25	20
			46	53	48	46
			30	12	21	19
arithm. Mittel der mittleren Flächen von	} Tumor (gr./kl. Fl.) } Oedem " " " } Gesamt " " "		n = 6 4(2/ 8)	n = 3 8(2/19)	n = 2 5(2/ 8)	n = 4 7(2/19)
			n = 6 25(12/39)	n = 3 12(7/13)	n = 2 15(9/21)	n = 4 15(6/31)
			n = 6 29(17/42)	n = 3 20(10/26)	n = 2 20(11/29)	n = 4 22(10/34)

Literaturverzeichnis :

1. ALDERSON, Ph.; GADQ, M.; SIEGEL, B.: Computerized Cranial Tomography and Radionuclide Imaging in the Detection of Intracranial Mass Lesions
Semi.Nucl.Med., Vol.VII, No.2, 161-173, 1977
2. AMBROSE, J.: Computerized Tranverse Axial Scanning (Tomography) Part 2. Clinical Application
Br.J.Radiol. 46, 1023-1047, 1973
3. ARIMITSU, T.; di CLINO, G.; BROOKS, R.; SMITH, P.: White-Gray Matter differentiation in Computed Tomography
J.Comput.Assist.Tomogr. 1 (4), 437-442, 1977
4. AULICH, A.; WENDE, S.; MEINIG, G.; REULEN, H.-J.: Follow-up Studies using CT
Cranial Computerized Tomography Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 135-142, 1976
5. BAETHMANN, A.; DETTINGER, W.; ROTHENFUSSER, W.; SCHMIEDEK, P.; JESCH, F.: Cerebral Blood Flow and Metabolism in Adrenal Insufficient Brain and Effects of Aldosterone Substitution
Pro.Intern.Union Physiol.Sci. 13, 43, No.18 Acte de Congres 1977 (a)
6. BAETHMANN, A.; DETTINGER, W.; ROTHENFUSSER, W.; GEIGER, R.; MANN, K.: Chemical Mediator Compounds in Brain Edema
Eur.Surg.Res. 9, Suppl.1, 121 ff. 1977 (b)
7. BAETHMANN, A.: Das Hirnoedem mechanischer, zirkulatorischer, osmotischer, metabolischer und toxischer Genese
Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie. Der bewußtlose Patient B. 19
Springer Verlag 56-75, 1979
8. BAKER, H.; CAMPBELL, J.; HOUSER, D.; REESE, D.; SHEEDY, P.; HOLMAN, C.; KULAND, R.: Computer Assisted Tomography of the Head, An Early Evaluation
Mayo Clinic Proceedings Vol.49, 17-27, 1974

9. BAKER,H.;HOUSER,O.W.;CAMPBELL,J.K.: Evaluation of Computed Tomography in the Diagnosis of Intracranial Neoplasms (National Cancer Institute Study)
Radiology, 136, 91-96, 1980
10. BAUM,S.: The Site of Accumulation of ^{99m}Tc -Sodium Pertechnetate in Brain Tumors
Radiology, 99, 153-155, 1971
11. BAZAN,N.G.: Membrane Lipids in the Pathogenesis of Brain Edema
1st International Ernst-Reuter-Symposium Brain Edema Sept.12-15, Berlin, 1979
12. BERNDT,S.F.;FUHRMEISTER,U.: Dexamethason
Arch.Pharm.Suppl. 279, 51 ff, 1973
13. BLOMSTRAND,Ch.;JOHANSSON,B.;ROSENGREN,B.: Dexamethasone Effect on Blood-Brain-Barrier Damage caused by Acute Hypertension in X-Irradiated Rabbits
Acta Neurol.Scand. 52, 331-334, 1975
14. BOHL,J.: Mündliche Mitteilung (J. 15674/81 ; S.898/80)
Abt. für Neuropathologie am Institut für Pathologie der Joh.-Gutenberg-Univ. Mainz 1981
15. BOOZ,K.-H.;DESAGA,U.: Untersuchungen am Ependym der Ratte nach Erzeugung eines Hirnoedems bzw. Hydrocephalus internus
Ver.Anat.Ges. 71, 1009-1014, 1977
16. BROMAN,T.: The Possibilities of the Passage of Substances from the Blood to the Central Nervouse System
Acta Psychiatr.Scand. Vol.XVI,;, 1-25, 1941
17. BÜLL,U.;NIENDORF,H.P.;STEINHOFF,H.;KAZNER,E.: Validity of Serial Scintigraphy with ^{99m}Tc -Pertechnetate in Comparison with Computerized Tomography
Cranial Computerized Tomography Ed. by W.Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag 177-182, 1976
18. BUTLER,A.;PASSALAGUA,A.;BERENSTEIN,A.;KRICHEFF,I.: Contrast Enhanced CT Scan and Radionuclide Brain Scan in Supratentorial Gliomas
Am.J.Radiol. (AJR) 132, 607-611, 1979

19. CAVENESS, W.; KEMPER, Th.; BRIGHTMAN, M.; BLASBERG, R.;
FENSTERMACHER, J.: Directional Character
of Vasogenic Edema
Adv. Neurol. 20, 271-291, 1978
20. CORMACK, A.: Representation of a Function by
its Line Integrals with Some Radio-
logical Applications
J. Appl. Physiol. 34, 2722 ff, 1963
21. CROCKER, E.; ZIMMERMAN, R.; PHELPS, M.; KUHL, D.:
The Effect of Steroids on the Extra-
vascular Distribution of Radiographic
Contrast Material and Technetium Per-
technetate in Brain Tumors as Deter-
mined by Computed Tomography
Radiology 119, 471-474, 1976 (a)
22. CROCKER, E.; ZIMMERMAN, R.; PHELPS, M.; KUHL, D.:
The Effect of Dexamethasone upon the
Accumulation of Meglumine Iothalamate
and Technetium Per technetate in Cere-
bral Tumors as Determined by Computed
Tomography
J. Nucl. Med. N.Y. 17, 528, 1976 (b)
23. Mc CULLOUGH, D.; HUANG, H.; de MICHELE, D.; MANZ, H.;
SINKS, L.: Correlation between Volume-
tric CT Imaging and Autopsy Measure-
ment of Glioblastoma Size
Comput. Tomogr. 3, 133-141, 1979
24. DEAN, P.; KORMANO, M.: Intravenous Bolus of ^{125}I -
Labeled Meglumine Diatrizoate (early
extravascular distribution)
Acta Radiol. (Diagn.) 18, 293-304, 1977
25. DEAN, P.; KIVISAARI, R.; KORMANO, M.: Contrast En-
hancement: Diagnostic Significance
from a Statistical Viewpoint
J. Comput. Assist. Tomogr. 2, 314-318, 1978
26. DEMOPOULOS, H.; MILOY, P.; KAKRI, S.; RANSOHOFF, J.:
Molecular Aspects of Membrane Structure
in Cerebral Edema
Steroids and Brain Edema Ed. by Reulen
and Schürmann, Springer Verlag, 29-31, 1973
27. DOLINSKAS, A.; BILANINK, L.; ZIMMERMAN, R.; KUHL, D.:
Computed Tomography of Intracranial
Hematomas. II. Radionuclid and Trans-
mission CT-Studies of the Perihematoma
Region
Am. J. Roentgen. 129, 689-692, 1977

28. DRAYER, B.; ROSENBAUM, A.: Brain Edema Defined by
Cranial Computed Tomography
J.Comput.Assist.Tomogr. 3 (3) 317-323, 1979
29. ELKE, M.; WIGGLI, U.; HÜNIG, R.: Praktische Gesichtspunkte zur Diagnose intracranieller Tumoren durch die Computertomografie (CT)
Radiologe 17, 157-170, 1977
30. EMDE, M.; BRAUN-FELDWEIG, U.; PIEPGRAS, U.: Die quantitative Bildanalyse im Rahmen der cranialen Computertomographie
Fortschr. Roentgenstrahlen 131, 356-360, 1979
31. ENZMANN, D.; BRITT, R.; YEAGER, A.: Experimental Brain Abszess Evolution. Computed Tomographic and Neuropathologic Correlation
Radiology 133, 113-122, 1979
32. FISHMAN, R.: Brain Edema
The New England Journal of Medicine
706-711, 1975
33. FLETCHER, J.; GEORGE, E.; HENRY, R.; DONATI, R.: Brain Scans, Dexamethasone Therapy and Brain Tumors
JAMA 232, 1261-1263, 1975
34. FRANKE, H.; LIERSE, W.: Strahlenbedingte Reaktionen des Gehirns und Rückenmarks
Strahlentherapie 154 Nr.9, 587-598, 1978
35. FUJIMOTO, T.; WALKER, J.; SPATZ, M.; KLATZO, I.: Pathophysiologic Aspects of Ischemic Edema
Dynamics of Brain Edema Ed. by H. Pappius and W. Feindel, Springer Verlag
171-180, 1976
36. GABOUREL, J.; ARONOW, L.: Growth Inhibitory Effects of Hydrocortisone on Mouse Lymphoma ML.388 in vitro
J.Pharmacol.Exp.Ther. 136, 213-221, 1962
37. GADD, M.; PHELPS, M.; COLEMAN, E.: An Extravascular Component of Contrast Enhancement in Cranial Computed Tomography Part I: The Tissue-Blood-Ratio of Contrast Enhancement
Radiology 117, 589-593, 1975 (a)

38. GADO, M.; PHELPS, M.; COLEMAN, E.: An Extravascular Component of Contrast Enhancement in Cranial Computed Tomography Part II: Contrast Enhancement and Blood-Tissue-Barrier
Radiology 117, 595-597, 1975 (b)
39. GADO, M.; EICHLING, J.: The Attenuation Coefficients in CT. A Didactic Review
Computerized Tomography Ed. by Caillé and G. Salomon, Springer Verlag
133-137, 1980
40. GROTE, W.: Neurochirurgie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1975
41. GRUMME, Th.; STEINHOFF, H.; WENDE, S.: Diagnosis of Supratentorial Tumors with Computerized Tomography
Cranial Computerized Tomography Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag
80-89, 1976
42. HAINES, G.; LANGE, R.; DENTINGER, M.: Cerebrospinal Fluid Isotope Determination as an Auxiliary Study in Brain Scanning
Neurology, Minneap. 19, 1064-1072, 1969
43. HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie
Springer Verlag, 1968
44. HECKMAN, U.: Med. Welt 18, 483 ff, 1967
45. HOSSMANN, K.; WILMS, F.; BLÜINK, M.: Experimental Peritumorous Edema of the Cat Brain
1st International Ernst-Reuter-Symposium, Berlin, Sept. 12-15, 1979
46. HOUNSFIELD, G.: A Method of an Apparatus for Examination of a Body by Radiation such as X- or Gamma Radiation
Patentschr. 1283915 The Patent Office London 1968
47. HOUNSFIELD, G.: Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography) Part I. Description of the System
Br. J. Radiol. 46, 1016-1022, 1973

48. KAISER, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis
7. neubearbeitete u. erweiterte Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977
49. KAZNER, E.; LANKSCH, W.; STEINHOFF, H.; WIESKE, J.:
Die axiale Computertomographie des
Gehirnschädels - Anwendungsmöglichkeiten
und klinische Ergebnisse
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 43. Jahrgang,
Heft 10, 487-574, 1975
50. KAZNER, E.; STEINHOFF, H.; WENDE, S.; MAUERSBERGER, W.:
Ring-Shaped Lesions in CT Scans -
Differential Diagnosis Considerations
Adv. Neurosurg. Vol. 6, Springer Verlag
80-85, 1978
51. KAZNER, E.; WENDE, S.; GRUMME, Th.; LANKSCH, W.; STOCH-
DORPH, O.: Computertomographie intra-
cranieller Tumoren aus klinischer Sicht
Springer Verlag, 1981
52. KINGSLEY, D.; KENDAL, B.: Dependent Layering of
Contrast Medium in Cystic Astrocytomas
Neuroradiology 14, 107-110, 1977
53. KLATZO, I.; MIQUEL, J.; TOBIAS, C.; HAYMAKER, W.:
Effects of Alpha Particle Radiation
of the Rat Brain, Including Vascular
Permeability and Glycogen Studies
J. Neuropathol. Exp. Neurol. Vol. 20, Nr. 4,
459-483, 1961
54. KLATZO, I.: Neuropathological Aspects of Brain
Edema
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 26, 1 ff, 1967
55. KORMANO, M.; DEAN, P.: Extravascular Contrast
Material: The Major Component of Con-
trast Enhancement
Radiology 121, 379-382, 1976
56. KOTSILIMBAS et al : Corticosteroid Effect on
Intracerebral Melanomata and Associa-
ted Edema. Some Unexpected Findings
Neurology 17, 223-226, 1967

57. KRETZSCHMAR, H.: Die Leistungsfähigkeit der Computertomographie im Vergleich zu anderen Neuroradiologischen Untersuchungsverfahren
Inaugural-Dissertation Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, 1979
58. KRETZSCHMAR, K.; GRUMME, T.; STEINHOFF, H.: Der Wert der Computertomographie und Angiographie für die Diagnose supratentorieller Hirntumoren
Neuroradiology 16, 487-490, 1978
59. KUSCHINSKI, G. und LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1972
60. KUWASHIMA, J.; FUJITANI, B.; NAKAMURA, K.; KADOKAWA, T.; YOSHIDA, K.; SHIMIZU, M.: Biochemical Changes in Unilateral Brain Injury in the Rat : A Possible Role of Free Fatty Acid Accumulation
Brain Research 110, 547-557, 1976
61. LANGE, S.: Das Computertomogramm vom Gehirn - Kontrast, Schärfe und Strukturinhalt -
Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin, 1976 (a)
62. LANGE, S.; GOLDE, G.: Resolution Characteristics of Computerized Tomography and their Impact on Quantitative Brain Diagnosis
Cranial Computerized Tomography Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag 52-59, 1976 (b)
63. LANKSCH, W.; KAZNER, E.: CT-Findings in Brain Edema
Cranial Computerized Tomography Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag 344-355, 1976 (a)
64. LANKSCH, W.; OETTINGER, W.; BAETHMANN, A.; KAZNER, E.: CT-Findings in Brain Edema Compared with Direct Chemical Analysis of Tissue Samples
Dynamics of Brain Edema, Ed. by H. Pappius Springer Verlag, 283-287, 1976 (b)
65. LASTER, D.; MOODY, D.; BALL, M.: Resolving Intracerebral Hematoma : Alteration of the "Ring-Sign" with Steroids
Am. J. Roentgen. 130, 935-939, 1978

66. LATCHOW,R.; PAYNE,Th.; LOEWENSEN,R.: Predicting Brain Tumor Histology: Change of Effective Atomic Number with Contrast Enhancement
Am.J.Roentgen. 1, 289-294, 1980
67. LEWANDER,R.: Contrast Enhancement with Time in Gliomas
Preprint Acta Radiologica Diagnosis, 1-14, 1979
68. LILIEQUIST,B.; WIRELL,St.: Quantitative Estimation of Tumor Volume on Computer Assisted Tomography
J.Comput.Assist.Tomogr. 2, 300-302, 1978
69. LINKE,G.; PAULI,R.; PFEILER,M.: Zur Strahlenbelastung des Patienten bei der Computertomographie
Electromedia 1, 15 ff. , 1976
70. LITTLE,J.: Microvascular Alteration an Edema in Focal Cerebral Ischemia
Dynamics of Brain Edema, Ed.by H.Pappius
Springer Verlag, 236-243, 1976
71. LOKICH,J.: Decadron Therapie
J.Am.Med.Assoc. 234, 748 ff., 1975
72. MANCS,P.; BABIN,E.; WACHENHEIM,A.: Contribution of Histograms to the Computer Tomographic Study of Brain Tumors
J.Belge Radiol. 61, 297-312, 1978
73. MARTY,R.; CAIN,M.: Effects of Corticosteroide (Dexamethasone) Administration on the Brain Scan
Radiology 107, 117-121, 1973
74. MEALEY,jr.J.; TSU CHEN,; SCHANZ,Ph.: Effects of Dexamethasone and Methylprednisolone on Cell-Cultures of Human Glioblastomas
J.Neurosurg. 34, 324-334, 1971
75. MESSINA,A.: Cranial Computerized Tomography
Arch.Neurol. 34, 602-607, 1977
76. MIKHAEL,M.: Case Report: Diminished Density Surrounding a Meningeoma, Verified to be an Overlaying Cystic Astrocytoma
J.Comput.Assist.Tomogr. 1, 349-351, 1977

77. MOESCHLIN, S.: Therapiefibel der Inneren Medizin für Klinik und Praxis
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 5. Aufl.
1976
78. MOMOSE, K. et al: High Incidence of Cortical Atrophy and Cerebellar Hemispheres in Cushing's Disease
Radiology 99, 341-348, 1971
79. MUTSCHLER, E.: Arzneimittelwirkungen
3. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsge-
sellschaft mbH Stuttgart, 1975
80. NEW, P. et al: Computerized Axial Tomography with the EMI-Scanner
Radiology 110, 109-123, 1974
81. DETTINGER, W.; LANKSCH, W.; BAETHAMN, A.: The Threshold of Brain Edema Recognition by Computerized Tomography Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag
356-359, 1976
82. OLDENDORF, W.: Isolated Flying Spot Detection of Radiodensity-Discontinuities Displaying the Internal Structural Pattern of a Complex Object
I.R.E. Trans. Biomed. Electronics 8, 68 ff., 1961
83. PAPPUS, H.; GULATI, D.: Water and Electrolyte Content of Cerebral Tissues in Experimental Induced Edema
Acta Neuropathol. 2, 451-460, 1963
84. PAXTON, R.; AMBROSE, J.: The EMI-Scanner. A Brief Review of the first 650 Patients
Br. J. Radiol. 47, 530-565, 1974
85. PENNING, L.; FRONT, D.; BECHAR, M.; GO, K.; RODDERMOND, J.: Factors Governing the Uptake of Per-technetate by Human Brain Tumors (A Scintigraphic Study)
Brain 96, 225-234, 1973
86. PERRY, T.; JONES, R.: Journ. Clin. Invest. 40, 1363, 1961

87. PERRY,B.;BRIDGES,C.: Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography) Part 3: Radiation Dose Considerations
Br.J.Radiol. 46, 1048 ff., 1973
88. RANSOHOFF,J.: The Effects of Steroids on Brain Edema in Man
Steroids and Brain Edema Ed.by H.-J.Reulen and K.Schürmann, Springer Verlag
211-217, 1972
89. RAYBOUD,Ch.: Low Density Factors in CT Scanning Computerized Tomography Ed.by J.M.Caillie and G.Salamon, Springer Verlag,
143-145, 1980
90. REESE,D.;O'BRIEN,P.;BEEKER,G.;GERDING,P.;ROMME,C.:
A Statistical Description of the Normal Computerized Brain Scan
Am.J.Roentgen, 129, 457-462, 1977
91. REULEN,H.-J.;HADJIDIMOS,A.;SCHÜRMANN,K.: The Effect of Dexamethasone on Water and Electrolyte Content and on r-CBF in Perifocal Brain Edema in Man
Steroids and Brain Edema, Ed.by H.-J.Reulen and K.Schürmann, Springer Verlag
239-252, 1972
92. RÜSLER,H.;HUBER,P.: Die zerebrale Szintigraphie
Fortschritte Röntgenstrahlen 111,
467-480, 1969
93. RUSSEL,E.;GEORGE,E.;KRICHEFF,I.;BUDZILOVICH,G.:
Atypical Computed Tomographic Features of Intracranial Meningeoma
Radiology 135, 673-682, 1980
94. SANDRITTER,W.: Histopathologie, Lehrbuch und Atlas für Studierende und Ärzte
Schattauer Verlag Stuttgart, 1971
95. SANO,K.;HATANAKA,H.;KAMANO,S.: Steroids and the Blood-Brain-Barrier with Special Reference to Astrocytic Cells
Steroids and Brain Edema,Ed.by H.-J.Reulen and K.Schürmann, Springer Verlag,
171-181, 1972
96. SCHRÖDER,J.;WECHSLER,W.: Odem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim experimentellen Hirntrauma
Acta Neuropathol. 5, 82-111, 1965

97. SHUTTLEWORTH, Jr. E.: Barrier Phenomena in Brain Tumors
Prog. Exp. Tumor Res. Vol. 17, 279-290, 1972
98. SIGEL, R.; MESSINA, A.: Computed Tomography:
The Anatomic Basis of the Zone of Diminished Density Surrounding Meningeomas
Am. J. Roentgen. 127, 139-141, 1976
99. SPATZ, M.; FUJIMOTO, T.; GO, G.: Transport Studies in Ischemic Cerebral Edema
Dynamics of Brain Edema, Ed. by H. Pappius and W. Feindel, Springer Verlag
181-186, 1976
100. STEINHOFF, H.; LANGE, S.: Principles of Contrast Enhancement in Computerized Tomography
Cranial Computerized Tomography, Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag
60-68, 1976 (a)
101. STEINHOFF, H.; AVILES, Ch.: Contrast Enhancement Response of Intracranial Neoplasms - Its Validity for the Differential Diagnosis of Tumors in CT
Cranial Computerized Tomography, Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag
151-161, 1976 (b)
102. STIEVE, E.; SCHMIDT, Th.: Strahlenexposition und Strahlenschutz bei der Computertomographie
Röntgenpraxis 34, 87-97, 1981
103. SYVERSTEN, A.; DUGSTAD, G.; AMUNDSEN, P.: Computerized Tomography in Brain Tumors Correlated to Histology, Gas Encephalography and Isotope Encephalography
Cranial Computerized Tomography, Ed. by W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag
167-170, 1976
104. TATOR, Ch.; MORLEY, T.; OLSZEWSKI, J.: A Study of the Factors Responsible for the Accumulation of Radionuclide Iodinated Human Serum Albumine (RIHSA) by Intracranial Tumors and other Lesions
J. Neurosurg. 22, 60-76, 1965

105. TATOR, Ch.; MORLEY, T.; PAUL, W.: The Pursuit of Selectivity and Refinement in the Radioisotopic Diagnosis of Intracranial Tumors
Ann.N.Y.Acad.Sci. 159, 53-55, 1969
106. TAYLOR, J.; LEVY, W.; HERZOG, J.; SCHEINBERG, C.: Prevention of Experimental Cerebral Edema by Corticosteroids
Neurology, 667-674, 1965
107. TCHANG, St.; SCOTTI, G.; TERBRUGGE, K.; MELANCON, G.; BELANGER, G.; MILNER, C.; ETHIER, R.: Computerized Tomography as a Possible aid to Histological Grading of Supratentorial Gliomas
J.Neurosurg. 46, 735-739, 1977
108. THOMSEN, J.: Computerized Axial Tomography and the Diagnosis of Glioma: A Study of 100 Consecutive Histologically Proven Cases
Clin.Radiol. 27, 431-441, 1976
109. THURN, P. und BÜCHELER, E.: Einführung in die Röntgendiagnostik
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974
110. VOLKHARDT, V.: Anwendung von Röntgenkontrastmitteln in der Computertomographie (CT) Kinetik-Verträglichkeit-Dosierung
RKM-Informationsdienst Nr.9, 1-7, 1977
111. WEISS, M.; NULSEN, R.: The Effect of Glucocorticosteroids on CSF Flow in Dogs
J.Neurosurg. 32, 452-458, 1970
112. WENDE, S.; AULICH, A.; KRETZSCHMAR, K.; GRUMME, Th.; MEESE, W.; LANGE, S.; STEINHOFF, H.; LANKSCH, W.; KAZNER, E.: Die Computertomographie der Hirngeschwülste - Eine Sammelstudie über 1658 Patienten
Radiologie 17, 149-156, 1977
113. WENDE, S.; LUDWIG, B.; SIMON, R.; KRETZSCHMAR, K.: Hyperdensity Factors
Computerized Tomography, Ed. by J.M.Caillé and G.Salamon, Springer Verlag
146-151, 1980

114. WIGGLI,U.; ELKE,M.; MÜLLER,H.; HÜNIG,R.; WÜTHRICH,R.:
The CT-Pattern of Meningeoma - Is it
Specific ?
Cranial Computerized Tomography, Ed. by
W. Lanksch and E. Kazner, Springer Verlag
162-166, 1976 (a)
115. WIGGLI,U.; WÜTHRICH,R.; ELKE,M. et al: Diagnosis
of Brain Atrophy by Computerized Tomography (CT)
Aktuell-Gerontol. 6/4, 189-194, 1976 (b)
116. WILSON,Ch.; BARKER,M.; HOSHINO,T.; OLIVER,A.;
DOWNIE,R.: Steroid Induced Inhibition
of Growth in Glial Tumors: a Kinetic
Analysis
Steroids and Brain Edema, Ed. by H.-J. Reulen
and K. Schürmann, Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York 1972
117. WRIGHT,R.; SHAUMBA,B; KELLER,J.: The Effect of
Glucocorticosteroids in Growth and
Metabolisms of Experimental Glial Tumors
J. Neurosurg. 30, 140-145, 1969
118. ZÜLCH,K.: Die Hirngeschwülste in biologischer
und morphologischer Darstellung
Ambrosius Barth, Leipzig, 1956
119. ZÜLCH,K.; Histological Typing of Tumors of
the Central Nervous System
Ed. by Zülch, WHO Geneva, 1979

Lebenslauf:

Name: Müller, Wibke Susanne

Geburt: am 3. Juli 1949 in Skopje/Jugoslawien

Eltern: Bau-Ingenieur (grad.) Herbert Müller
Hausfrau Kreszenzia Müller geb. Rodler

Schulbesuche: 1955 - 1956: Grundschule des Kindersana-
toriums Mittelberg/Oy Allgäu
Grundschule Koblenz/Goldgrube
1956 - 1959: Grundschule Schillerschule
Mainz
1959 - 1967: Staatliches Frauenlob-Gym-
nasium Mainz; Abschluß mit
Abitur

Studium: SS 1968: Immatrikulation an der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz,
naturwissenschaftliche Fakultät
SS 1969: Umschreibung in humanmedizinische
Fakultät
WS 1970: wissenschaftliche Vorprüfung
WS 1972: ärztliche Vorprüfung
SS 1975: Staatsexamen

Medizinal-
assistenten-
zeit: August 1975 - Dezember 1975: Neurochirur-
gische Klinik der Universitäts-
kliniken Mainz
Januar 1976 - April 1976: Chirurgische
Abteilung des Hospitals zum Heili-
gen Geist in Boppard/Rhein
Juni 1976 - September 1976: Innere Abtei-
lung ebenda

Approbation: 9. November 1976

ärztliche
Tätigkeit: seit 01.01. 1977 am St.-Hildegardis-
Krankenhaus Mainz, zentrale Röntgen-
Abteilung
10. August 1981: Anerkennung als Radiologin
seit 1977 nebenberuflich im ärztlichen
Notfalldienst in Mainz tätig

65 Mainz, im April 1982

Wibke Müller

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Privat-Dozent Dr.med. K. Kretzschmar bedanken für die Überlassung des Themas und seine stets freundliche und intensive Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Zusätzlich gilt mein besonderer Dank auch Herrn Dr. Schicketanz vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation für seine stetige Hilfsbereitschaft.

Herzlichen Dank auch Frau M. Messerschmidt für die Fertigstellung der Schreibarbeit sowie Herrn H. Müller für die Anfertigung der Zeichnungen.

